



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92150** (13) **C2**
(51) МПК (2009)
C07D 401/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ АРИЛУ І ГЕТЕРОАРИЛУ ЯК МОДУЛЯТОРИ МЕТАБОЛІЗМУ І ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ПОВ'ЯЗАНИХ З НИМ РОЗЛАДІВ

1

2

(21) а200613592

(22) 02.06.2005

(24) 11.10.2010

(86) РСТ/US2005/019318, 02.06.2005

(31) 60/577,354

(32) 04.06.2004

(33) US

(46) 11.10.2010, Бюл.№ 19, 2010 р.

(72) ДЖОУНЗ РОБЕРТ М., US, СЕМПЛ ГРЕЕМ, US, СЮН ІФЕН, US, ШИН ЯНГ-ДЗУН, US, РЕН АЛЬБЕРТ С., US, ЛЕМАНН ЮЕРГ, US, ФЬОРАВА-НТІ БЕАТРИЦ, US, БРЮС МАРК А., US, ЧОІ ЦЗИНЬ СУНЬ КЕРОЛАЙН, US

(73) АРЕНА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., US

(56) WO 2004041164 A2; 21.05.2004

WO03002544 A1; 09.01 2003

WO0245652 A2; 13.06. 2002

WO 0117995 A1; 15.03 2001

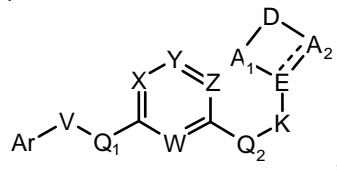
WO 03000663 A1; 03.01. 2003

WO 03000687 A1; 03.01.2003

US 2005070562 A1; 31.03.2005

WO 2004078114 A2; 16.09.2004

(57) 1. Сполука, вибрана зі сполук формули (I) і їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів і N-оксидів:



де:

A₁ і A₂ обидва є -CH₂CH₂-, і кожний A₁ і A₂ необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 метильними групами;

D є CR₁R₂ або NR₂, де R₁ вибирають з H, C₁-алкілу, C₁-алкокси, галогену і гідроксилу;

E є N або CR₃, де R₃ є H або C₁-алкілом;

---- є одинарним зв'язком;

K відсутній або є C₃-циклоалкіленом або C₁-залкіленовою групою, кожна з яких необов'язково заміщена одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C₁-алкілу, C₁-алкокси, карбокси, ціано і галогену;

Q₁ є NR₄, O, S, S(O) або S(O)₂, де R₄ є H, C₁-ацилом, C₁-алкілом, C₂-алкенілом, C₂-алкінілом,

C₃-7циклоалкілом або C₃-7циклоалкіл-C₁-3-алкіленом, де вказаний C₁-6алкіл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C₁-6ацилу, C₁-6ацилокси, C₂-6алкенілу, C₁-6алкокси, C₁-6алкілу, C₁-6алкіламіно, C₁-6алкілкарбоксаміду, C₂-6алкінілу, C₁-6алкілсульфонаміді, C₁-6алкілсульфінілу, C₁-6алкілсульфонілу, C₁-6алкілтію, C₁-6алкілтіокарбоксаміду, C₁-6алкілтіоуреїлу, C₁-6алкілуреїлу, аміно, ді-C₁-6алкіламіно, C₁-6алкоксикарбонілу, карбоксаміду, карбокси, ціано, C₃-6циклоалкілу, ді-C₁-6-алкілкарбоксаміду, ді-C₁-6-алкілсульфонаміді, ді-C₁-6алкілтіокарбоксамідо, C₁-6галоалкокси, C₁-6галоалкілу, галогену, C₁-6галоалкілсульфінілу, C₁-6галоалкілсульфонілу, C₁-6галоалкілтію, гідроксилу, гідроксиламіно і нітро;

Q₂ є NR₅ або O, де R₅ є H, C₁-6ацилом, C₁-6алкілом, C₂-6алкенілом, C₂-6алкінілом, C₃-7циклоалкілом або C₃-7циклоалкіл-C₁-3алкіленом, де вказаний C₁-6алкіл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C₁-6ацилу, C₁-6ацилокси, C₂-6алкенілу, C₁-6алкокси, C₁-6алкілу, C₁-6алкіламіно, C₁-6алкілкарбоксаміду, C₂-6алкінілу, C₁-6алкілсульфонаміді, C₁-6алкілсульфінілу, C₁-6алкілсульфонілу, C₁-6алкілтію, C₁-6алкілтіокарбоксаміду, C₁-6алкілтіоуреїлу, C₁-6алкілуреїлу, аміно, ді-C₁-6-алкіламіно, C₁-6алкоксикарбонілу, карбоксаміду, карбокси, ціано, C₃-6циклоалкілу, ді-C₁-6-алкілкарбоксаміду, ді-C₁-6-алкілсульфонаміді, ді-C₁-6-алкілтіокарбоксамідо, C₁-6галоалкокси, C₁-6галоалкілу, галогену, C₁-6галоалкілсульфінілу, C₁-6галоалкілсульфонілу, C₁-6галоалкілтію, гідроксилу, гідроксиламіно і нітро;

W є CH;

X є N або CR₆;

Y є N або CR₇;

Z є N;

V відсутній або є C₁-3гетероалкіленом або C₁-3алкіленом, де кожний необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C₁-3алкілу, C₁-6алкокси, карбокси, ціано, C₁-3галоалкілу і галогену;

R₆, R₇ і R₈ кожний незалежно вибирають з H, C₁-6ацилу, C₁-6ацилокси, C₂-6алкенілу, C₁-6алкокси, C₁-6алкілу, C₁-6алкіламіно, C₁-6алкілкарбоксаміду, C₂-6алкінілу, C₁-6алкілсульфонаміді, C₁-6алкілсульфінілу, C₁-6алкілсульфонілу, C₁-6алкілтію,

(13) **C2**

(11) **92150**

(19) **UA**

C₁₋₆алкілтіокарбоксаміду, C₁₋₆алкілтіоуреїлу, C₁₋₆алкілуреїлу, аміно, ді-C₁₋₆-алкіламіно, C₁₋₆алкоксикарбонілу, карбоксаміду, карбокси, ціано, C₃₋₆циклоалкілу, ді-C₁₋₆-алкілкарбоксаміду, ді-C₁₋₆-алкілсульфонаміду, ді-C₁₋₆алкілтіокарбоксамідо, C₁₋₆галоалкокси, C₁₋₆галоалкілу, галогену, C₁₋₆галоалкілсульфінілу, C₁₋₆галоалкілсульфонілу, C₁₋₆галоалкілтіо, гідроксилу, гідроксиламіно і нітро, де вказані C₂₋₆алкеніл, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкініл і C₃₋₆циклоалкіл, кожний, необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з C₁₋₆ацилу, C₁₋₆ацилокси, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкіламіно, C₁₋₆алкілкарбоксаміду, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆алкілсульфонаміду, C₁₋₆алкілсульфінілу, C₁₋₆алкілсульфонілу, C₁₋₆алкілтіо, C₁₋₆алкілтіокарбоксаміду, C₁₋₆алкілтіоуреїлу, C₁₋₆алкілуреїлу, аміно, ді-C₁₋₆-алкіламіно, C₁₋₆алкоксикарбонілу, карбоксаміду, карбокси, ціано, C₃₋₆циклоалкілу, ді-C₁₋₆алкілкарбоксаміду, ді-C₁₋₆алкілсульфонаміду, ді-C₁₋₆алкілтіокарбоксамідо, C₁₋₆галоалкокси, C₁₋₆галоалкілу, галогену, C₁₋₆галоалкілсульфінілу, C₁₋₆галоалкілсульфонілу, C₁₋₆галоалкілтіо, гідроксилу, гідроксиламіно і нітро; Ag являє собою феніл, нафтил, піридил, бензофураніл, піразиніл, піридазиніл, піримідиніл, триазиніл, хінолін, бензоксазол, бензотіазол, 1H-бензіміазол, ізохінолін, хіназолін, хіноксалін, пірол або індол, необов'язково заміщені R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ і R₁₃;

R₉ вибирають з C₁₋₆ацилу, C₁₋₆ацилсульфонаміду, C₁₋₆ацилокси, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкіламіно, C₁₋₆алкілкарбоксаміду, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆алкілсульфонаміду, C₁₋₆алкілсульфінілу, C₁₋₆алкілсульфонілу, C₁₋₆алкілтіо, C₁₋₆алкілтіокарбоксаміду, C₁₋₆алкілтіоуреїлу, C₁₋₆алкілуреїлу, аміно, арилу, арилкарбонілу, арилсульфонілу, ді-C₁₋₆алкіламіно, карбамімідоїлу, C₁₋₆алкоксикарбонілу, карбоксаміду, карбокси, ціано, C₃₋₆циклоалкілу, ді-C₁₋₆-алкілкарбоксаміду, ді-C₁₋₆-алкілсульфонаміду, ді-C₁₋₆-алкілтіокарбоксамідо, гуанідину, C₁₋₆галоалкокси, C₁₋₆галоалкілу, галогену, C₁₋₆галоалкілсульфінілу, C₁₋₆галоалкілсульфонілу, C₁₋₆галоалкілтіо, гетероциклу, гетероциклсульфонілу, гетероарилу, гідроксилу, гідроксиламіно, нітро, C₃₋₆оксоциклоалкілу, фенокси, сульфонаміду, сульфаної кислоти і тіолу; і де кожний R₉ необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₆ацилу, C₁₋₆ацилсульфонаміду, C₁₋₆ацилокси, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкіламіно, C₁₋₆алкілкарбоксаміду, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆алкілсульфонаміду, C₁₋₆алкілсульфінілу, C₁₋₆алкілсульфонілу, C₁₋₆алкілтіо, C₁₋₆алкілтіокарбоксаміду, C₁₋₆алкілтіоуреїлу, C₁₋₆алкілуреїлу, аміно, арилу, арилкарбонілу, арилсульфонілу, ді-C₁₋₆-алкіламіно, C₁₋₆алкоксикарбонілу, карбоксаміду, карбокси, ціано, C₃₋₆циклоалкілу, ді-C₁₋₆-алкілкарбоксаміду, ді-C₁₋₆-алкілсульфонаміду, ді-C₁₋₆-алкілтіокарбоксамідо, C₁₋₆галоалкокси, C₁₋₆галоалкілу, галогену, C₁₋₆галоалкілсульфінілу, C₁₋₆галоалкілсульфонілу, C₁₋₆галоалкілтіо, гетероциклу, гетероарилу, гідроксилу, гідроксиламіно, нітро, C₃₋₆оксоциклоалкілу, фенокси, сульфонаміду, сульфаної кислоти і тіолу; і де кожний R₉ необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₆ацилу, C₁₋₆ацилсульфонаміду, C₁₋₆ацилокси, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкіламіно, C₁₋₆алкілкарбоксаміду, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆алкілсульфонаміду, C₁₋₆алкілсульфінілу, C₁₋₆алкілсульфонілу, C₁₋₆алкілтіо, C₁₋₆алкілтіокарбоксаміду, C₁₋₆алкілтіоуреїлу, C₁₋₆алкілуреїлу, аміно, арилу, арилкарбонілу, арилсульфонілу, ді-C₁₋₆-алкіламіно, C₁₋₆алкоксикарбонілу, карбоксаміду, карбокси, ціано, C₃₋₆циклоалкілу, ді-C₁₋₆-алкілкарбоксаміду, ді-C₁₋₆-алкілсульфонаміду, ді-C₁₋₆-алкілтіокарбоксамідо, C₁₋₆галоалкокси, C₁₋₆галоалкілу, галогену, C₁₋₆галоалкілсульфінілу, C₁₋₆галоалкілсульфонілу, C₁₋₆галоалкілтіо, гетероарилу, гетероарилкарбонілу, гетероарилсульфонілу, гетероциклу, гідроксилу, гідроксиламіно і нітро; R₁₀, R₁₁, R₁₂ і R₁₃ незалежно вибирають з C₁₋₆ацилу, C₁₋₆ацилокси, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆

алкілу, C₁₋₆алкіламіно, C₁₋₆алкілкарбоксаміду, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆алкілсульфонаміду, C₁₋₆алкілсульфінілу, C₁₋₆алкілсульфонілу, C₁₋₆алкілтіо, C₁₋₆алкілтіокарбоксаміду, C₁₋₆алкілтіоуреїлу, C₁₋₆алкілуреїлу, аміно, ді-C₁₋₆-алкіламіно, C₁₋₆алкоксикарбонілу, карбоксаміду, карбокси, ціано, C₃₋₆циклоалкілу, ді-C₁₋₆алкілкарбоксаміду, ді-C₁₋₆алкілсульфонаміду, ді-C₁₋₆алкілтіокарбоксамідо, C₁₋₆галоалкокси, C₁₋₆галоалкілу, галогену, C₁₋₆галоалкілсульфінілу, C₁₋₆галоалкілсульфонілу, C₁₋₆галоалкілтіо, гідроксилу, гідроксиламіно, нітро і тіолу;

або дві сусідніх R₁₀, R₁₁, R₁₂ і R₁₃ групи разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний циклоалкіл, 5-, 6- або 7-членний циклоалкеніл або 5-, 6- або 7-членну гетероциклічну групу, де 5-, 6- або 7-членна група необов'язково заміщена галогеном або оксо; і

R₂ являє собою арил, арилкарбоніл, C₁₋₆алкоксикарбоніл, C₃₋₇циклоалкоксикарбоніл, гетероарил або гетероарилкарбоніл; де кожний R₂ необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C₁₋₆ацил, C₁₋₆ацилокси, C₂₋₆алкеніл, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкіламіно, C₁₋₆алкілкарбоксамід, C₂₋₆алкініл, C₁₋₆алкілсульфонамід, C₁₋₆алкілсульфініл, C₁₋₆алкілсульфоніл, C₁₋₆алкілтіо, C₁₋₆алкілтіокарбоксамід, C₁₋₆алкілтіоуреїл, C₁₋₆алкілуреїл, аміно, арил, ді-C₁₋₆-алкіламіно, C₁₋₆алкоксикарбоніл, карбоксамід, карбокси, ціано, C₃₋₆циклоалкіл, ді-C₁₋₆-алкілкарбоксамід, ді-C₁₋₆-алкілсульфонамід, ді-C₁₋₆-алкілтіокарбоксамідо, C₁₋₆галоалкокси, C₁₋₆галоалкіл, галоген, C₁₋₆галоалкілсульфініл, C₁₋₆галоалкілсульфоніл, C₁₋₆галоалкілтіо, гетероцикл, гетероарил, гідроксил, гідроксиламіно і нітро, і де C₁₋₆алкіл далі необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C₁₋₆ацил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкіламіно, C₁₋₆алкілкарбоксамід, C₁₋₆алкілсульфонамід, C₁₋₆алкілсульфініл, C₁₋₆алкілсульфоніл, C₁₋₆алкілтіо, C₁₋₆алкілуреїл, аміно, ді-C₁₋₆-алкіламіно, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, C₃₋₆циклоалкіл, ді-C₁₋₆-алкілкарбоксамід, ді-C₁₋₆-алкілсульфонамід, C₁₋₆галоалкокси, C₁₋₆галоалкіл, галоген, C₁₋₆галоалкілсульфініл, C₁₋₆галоалкілсульфоніл, C₁₋₆галоалкілтіо, гетероцикл, гетероарил, гідроксил, гідроксиламіно, нітро і тіол; або R₂ являє собою C₁₋₆алкоксикарбоніл, заміщений C₃₋₆циклоалкіл, C₃₋₆циклоалкоксикарбоніл або гетероарил-C₁₋₃-алкілен, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 C₁₋₆алкілами;

за умови, що сполука не є ізопропіловим ефіром 4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфенокси)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти.

2. Сполука за п. 1, в якій K відсутній.

3. Сполука за п. 1, в якій K є -CH₂-.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, в якій V відсутній.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, в якій Q₁ є O.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, в якій Q₁ є NH.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, в якій Q₂ є O.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, в якій Q₂ є NR₅.

9. Сполука за п. 8, в якій R₅ є H або C₁₋₆алкілом.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, в якій:

W є CH;

X є N;

Y є CR₇, де R₇ є H, C₁₋₆алкілом або галогеном; і

Z є N.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, в якій E є CH і D є NR₂.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, в якій R₂ є арилом, арилкарбонілом, C₁₋₆алкоксикарбонілом, C₃₋₇циклоалкоксикарбонілом, гетероарилом і гетероарилкарбонілом; де кожний необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₆ацилу, C₁₋₆ацилокси, C₁₋₆алкенілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкіламіно, C₁₋₆алкілкарбоксаміду, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆алкілсульфонамідом, C₁₋₆алкілсульфінілу, C₁₋₆алкілсульфонілу, C₁₋₆алкілтіо, C₁₋₆алкілтіокарбоксаміду, C₁₋₆алкілтіоуреїлу, C₁₋₆алкілуреїлу, аміно, арилу, ді-C₁₋₆алкіламіно, карбо-C₁₋₆алкокси, карбоксаміду, карбокси, ціано, C₃₋₆циклоалкілу, ді-C₁₋₆алкілкарбоксаміду, ді-C₁₋₆алкілсульфонамідом, ді-C₁₋₆алкілтіокарбоксамідо, C₁₋₆галоалкокси, C₁₋₆галоалкілу, галогену, C₁₋₆галоалкілсульфінілу, C₁₋₆галоалкілсульфонілу, C₁₋₆галоалкілтіо, гетероциклу, гетероарилу, гідроксилу, гідроксиламіно, нітро і тіолу.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, в якій R₂ є C₁₋₆алкоксикарбонілом, заміщеним C₃₋₆циклоалкілом або C₃₋₇циклоалкоксикарбонілом або гетероарил-C₁₋₆алкіленом, необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 C₁₋₆алкілами.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, в якій Ag є фенілом, необов'язково заміщеним R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ і R₁₃;

R₉ вибирають з метансульфонілу, 2-метансульфонілетилу, ацетилсульфаміду, пропіонілсульфаміду, етилсульфанілу, ізопропілсульфанілу, етилсульфаміду, метилсульфаміду, метилсульфаміду, [1,2,4]триазол-1-ілу, [1,2,4]триазол-1-ілметилу, 2-[1,2,4]триазол-1-ілметилу, метокси, 2-оксооксазолідин-4-ілметилу, 1,1-діоксо-1 λ⁶-тіоморфолін-4-ілметилу, піразол-1-ілу, трифторметансульфонілу, морфолін-4-сульфонілу, піридин-2-карбонілу, F, Cl, ціано, Br, карбокси, бутирилу, пропоксикарбонілу, гідрокси, пропілкарбамоїлу, N-гідроксикарбамідоїлу, карбамідоїлу, N-етилкарбамідоїлу і 2-аміноетиламіно; і R₁₀, R₁₁, R₁₂ і R₁₃ незалежно вибирають з F, метокси, метилу, етилу і карбокси.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, в якій Ag є фенілом, необов'язково заміщеним R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ і R₁₃;

R₉ вибирають з метансульфонілу, ціано, F, Cl, Br, I, метилу, метокси, етиламіно, етилсульфанілу, ізопропілсульфанілу, гідрокси, ізопропокси, пропокси, диметиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно, ацетиламіно, піперидин-1-ілу, трифторметокси, оксазол-5-ілу, етинілу, 3-метилбутиламіно, 2-морфолін-4-ілетиламіно, ацетилсульфаміду, пропіонілсульфаміду, тетрагідрофуран-2-ілметокси, морфолін-4-ілу, 4-метилпіперазин-1-ілу, бутиламіно, 2-піролідин-1-ілетокси, 2-диметиламіноетокси, 2-морфолін-4-ілетокси, морфолін-4-іламіно, 2-метоксietiламіно і тетрагідрофуран-2-ілметиламіно; і

R₁₀, R₁₁, R₁₂ і R₁₃ незалежно вибирають з групи, яка включає F, Cl, Br, I, гідроксил, метокси, ціано, метил і трифторметокси.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, в якій Ag вибирають з піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, піридин-4-ілу, хінолін-6-ілу і бензотіазол-6-ілу, кожний з яких необов'язково заміщений R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ і R₁₃;

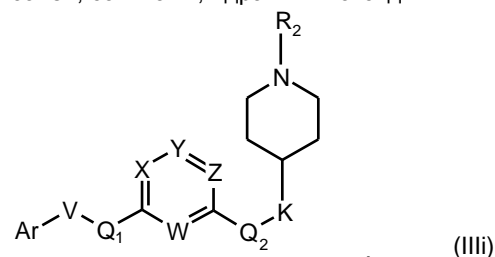
R₉ вибирають з метансульфонілу, метокси, карбокси, ацетилсульфаміду, пропіонілсульфаміду, ацетиламіно, F, Cl, Br, метилу і трифторметилу; і R₁₀, R₁₁, R₁₂ і R₁₃ незалежно вибирають з метокси, метилу, F, Cl і Br.

17. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, в якій Ag вибирають з піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, піридин-4-ілу, хінолін-6-ілу і бензотіазол-6-ілу, кожний з яких необов'язково заміщений R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ і R₁₃;

R₉ вибирають з ціано, F, Cl, Br, ацетиламіно, метокси, метилу, пропокси, пропіламіно, ізопропіламіно, фенілу, трет-бутилу, 4-метилфенілу, етилу, метилсульфанілу, морфолін-4-ілу, бензолсульфонілу, трифторметилу, циклопропілу, карбамоїлу, 3,4-дифторфенілу, 4-хлорфенілу, 1-метилпіролідин-2-ілу, ацетилсульфаміду, пропіонілсульфаміду і піридин-2-ілу; і

R₁₀, R₁₁, R₁₂ і R₁₃ незалежно є метилом, F або Cl.

18. Сполука за п. 1, яка вибрана зі сполук, що мають формулу (IIIi), і їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів і N-оксидів:



де:

K відсутній або є C₁₋₆алкіленовою групою;

Q₁ є NH або O;

Q₂ є NR₅ або O, де R₅ є H або C₁₋₆алкілом;

W є CH, X є N, Y є CH і Z є N; або

V відсутній;

Ag вибирають з піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, піридин-4-ілу, хінолін-6-ілу і бензотіазол-6-ілу, кожний з яких необов'язково заміщений R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ і R₁₃;

R₉ є C₁₋₆ацилом, C₁₋₆ацилсульфонамідом, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілом, C₁₋₆алкіламіно, C₁₋₆алкілкарбоксамідом, C₂₋₆алкінілом, C₁₋₆алкілсульфонамідом, C₁₋₆алкілсульфінілом, C₁₋₆алкілсульфонілом, C₁₋₆алкілтіо, аміно, арилом, арилсульфонілом, ді-C₁₋₆алкіламіно, карбамідоїлом, C₁₋₆алкоксикарбонілом, карбоксамідом, карбокси, ціано, C₃₋₆циклоалкокси, C₃₋₆циклоалкілом, ді-C₁₋₆алкілсульфонамідом, гуанідином, C₁₋₆галоалкокси, C₁₋₆галоалкілом, галогеном, C₁₋₆галоалкілсульфонілом, гетероарилом, гетероарилкарбонілом, гетероарилсульфонілом, гідроксилом, гетероциклом, гетероциклосульфінілом, сульфонамідом або тіолом; де C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкіламіно, аміно, арил, карбамідоїл, гетероцикл необов'язково заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆алкілсульфонамідом, C₁₋

алкілсульфонілу, аміно, арилу, C₃₋₆циклоалкілу, ді-C₁₋₆-алкіламіно, галогену, гетероарилу, гетероциклу і гідроксилу;

R₁₀, R₁₁, R₁₂ і R₁₃ незалежно вибирають з C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкіламіно, карбокси, ціано, галогену, C₁₋₆галоалкокси, C₁₋₆галоалкілсульфонілу і гідроксилу; або дві сусідніх R₁₀, R₁₁, R₁₂ і R₁₃ групи разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний циклоалкіл або 5- або 6-членну гетероциклічну групу, де 5- або 6-членна група необов'язково заміщена галогеном або оксо; і

R₂ є трет-бутоксикарбонілом, ізобутоксикарбонілом, ізопропоксикарбонілом, бутоксикарбонілом, циклопропілметоксикарбонілом, 3-метилбутоксикарбонілом або 3-ізопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-ілом.

19. Сполука за п. 1, в якій вказану сполуку вибирають з наступних сполук, їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів або N-оксидів:

(A3) трет-бутиловий ефір 4-({[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A4) трет-бутиловий ефір 4-({[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A5) трет-бутиловий ефір 4-({[6-(4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A6) трет-бутиловий ефір 4-({[6-(2,5-дифторбензиламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A7) трет-бутиловий ефір 4-({[6-[(бензо[1,3]діоксол-5-ілметил)аміно]піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A9) трет-бутиловий ефір 4-({метил-[6-(2-піридин-4-ілетиламіно)піримідин-4-іл]аміно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A10) трет-бутиловий ефір 4-({метил-[6-(2-піридин-3-ілетиламіно)піримідин-4-іл]аміно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A11) трет-бутиловий ефір 4-[(метил-{6-[(піридин-3-ілметил)аміно]піримідин-4-іл}аміно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти;

(A12) трет-бутиловий ефір 4-({[6-[(2-фтор-4-метансульфонілфеніл)метиламіно]-піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A13) ізобутиловий ефір 4-({[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A14) трет-бутиловий ефір 4-({[6-(4-ціано-2-фторфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A15) трет-бутиловий ефір 4-({[6-[4-(2-метансульфонілетил)феніламіно]піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A16) трет-бутиловий ефір 4-({[6-(4-етилсульфанілфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A17) трет-бутиловий ефір 4-({[6-(4-ізопропілсульфанілфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A18) трет-бутиловий ефір 4-({[6-(4-етилсульфамойлфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A19) трет-бутиловий ефір 4-({метил-[6-(4-метилсульфамойлфеніламіно)піримідин-4-іл]аміно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A20) трет-бутиловий ефір 4-({[6-(4-диметилсульфамойлфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A21) трет-бутиловий ефір 4-({метил-[6-(4-метилсульфамойлметилфеніламіно)-піримідин-4-іл]аміно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A22) трет-бутиловий ефір 4-({метил-[6-(4-сульфамойлфеніламіно)піримідин-4-іл]аміно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A23) трет-бутиловий ефір 4-({метил-[6-(4-[1,2,4]триазол-1-ілфеніламіно)-піримідин-4-іл]аміно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A24) трет-бутиловий ефір 4-({метил-[6-(4-[1,2,4]триазол-1-ілметилфеніламіно)-піримідин-4-іл]аміно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A25) трет-бутиловий ефір 4-[(метил-{6-[4-(2-[1,2,4]триазол-1-ілетил)-феніламіно]піримідин-4-іл}аміно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти;

(A26) трет-бутиловий ефір 4-({[6-(бензо[1,3]діоксол-5-іламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A27) трет-бутиловий ефір 4-({[6-(6-метансульфонілпіридин-3-іламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A28) трет-бутиловий ефір 4-({[6-(3,5-диметоксифеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A29) трет-бутиловий ефір 4-[(метил-{6-[4-(2-оксооксазолідин-4-ілметил)-феніламіно]піримідин-4-іл}аміно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти;

(A30) трет-бутиловий ефір 4-({[6-[4-(1,1-діоксо-1 λ 6-тіоморфолін-4-ілметил)-феніламіно]піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A31) трет-бутиловий ефір 4-({метил-[6-(4-піразол-1-ілфеніламіно)піримідин-4-іл]аміно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A32) трет-бутиловий ефір 4-({[6-(2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-5-іламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A33) трет-бутиловий ефір 4-({метил-[6-(4-трифторметансульфонілфеніламіно)-піримідин-4-іл]аміно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти;

(A122) трет-бутиловий ефір 4-([6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]-ізопропіламіно)метилпіперидин-1-карбонової кислоти;

(A123) ізобутиловий ефір 4-([4-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піридин-2-іл]метиламіно)метилпіперидин-1-карбонової кислоти.

20. Сполука за п. 1, де вказану сполуку вибирають з наступних сполук і їх фармацевтично прийнятих солей, сольватів, гідратів або N-оксидів:

(B1) трет-бутиловий ефір 4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B3) ізопропіловий ефір 4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B4) (6-хлорпіридин-2-іл)-{4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-іл}метанон;

(B5) (6-бромпіридин-2-іл)-{4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-іл}метанон;

(B6) {4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-іл}-(6-метилпіридин-2-іл)метанон;

(B7) {4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-іл}-(6-фторпіридин-2-іл)метанон;

(B8) {4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-іл}піридин-2-ілметанон;

(B9) (5-бромпіридин-3-іл)-{4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-іл}метанон;

(B10) {4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-іл}-(5-метилпіридин-3-іл)метанон;

(B11) (5,6-дихлорпіридин-3-іл)-{4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-іл}метанон;

(B12) трет-бутиловий ефір 4-[6-(4-ціано-2,5-дифторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B13) трет-бутиловий ефір 4-[6-(2,5-дифтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B14) трет-бутиловий ефір 4-[6-(2,4,5-трифторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B15) трет-бутиловий ефір 4-[6-(4-бром-2,5-дифторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B16) трет-бутиловий ефір 4-[6-(3-фтор-4-метилфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B17) трет-бутиловий ефір 4-[6-(3-гідрокси-4-метоксифеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B18) трет-бутиловий ефір 4-[6-(6-ціанопіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B19) трет-бутиловий ефір 4-[6-(3-хлор-4-ціанофеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B20) трет-бутиловий ефір 4-[6-(6-хлорпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B21) трет-бутиловий ефір 4-[6-(3-фтор-4-метоксифеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B22) трет-бутиловий ефір 4-[6-(3,4-диметоксифеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B23) трет-бутиловий ефір 4-[6-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B24) ізопропіловий ефір 4-[6-(4-ціано-2,5-дифторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B25) трет-бутиловий ефір 4-[6-(4-ціано-5-етиламіно-2-фторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B26) ізопропіловий ефір 4-[6-(4-етокси-2,5-дифторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B27) трет-бутиловий ефір 4-[6-(4-етилсульфанілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B28) трет-бутиловий ефір 4-[6-(4-ізопропілсульфанілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B29) (5-бутилпіридин-2-іл)-{4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-іл}метанон;

(B30) трет-бутиловий ефір 4-[6-(5-хлор-3-метилпіридин-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B31) трет-бутиловий ефір 4-[6-(6-ацетиламіно-4-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B32) трет-бутиловий ефір 4-[6-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B33) трет-бутиловий ефір 4-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B34) трет-бутиловий ефір 4-[6-(6-метокси-2-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B35) трет-бутиловий ефір 4-[6-(6-фтор-5-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B36) трет-бутиловий ефір 4-[6-(2-хлор-6-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B37) трет-бутиловий ефір 4-[6-(4-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B38) трет-бутиловий ефір 4-[6-(2-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B39) трет-бутиловий ефір 4-[6-(6-хлор-2-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B86) ізопропіловий ефір 4-[6-(6-морфолін-4-іпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B116) ізопропіловий ефір 4-[6-(4-бром-2-трифторметоксифеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;
(B117) ізопропіловий ефір 4-[6-(3-йод-4-метилфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;
(B118) ізопропіловий ефір 4-[6-(2-фтор-5-метилфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;
(B122) ізопропіловий ефір 4-[6-(2,5-дифтор-4-пропіламінофеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;
(B123) ізопропіловий ефір 4-[6-(2,5-дифтор-4-морфолін-4-ілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;
(B124) ізопропіловий ефір 4-[6-(2-метил-4-пропіламінофеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;
(B125) ізопропіловий ефір 4-[6-[2,5-дифтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;
(B126) ізопропіловий ефір 4-[6-[2,5-дифтор-4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламіно]піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;
(B127) ізопропіловий ефір 4-[6-[4-(2-диметиламіноетокси)2,5-дифторфеніламіно]піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;
(B128) ізопропіловий ефір 4-[6-[2,5-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно]піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;
(B129) ізопропіловий ефір 4-[6-(2,4-дифторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;
(B130) ізопропіловий ефір 4-[6-(2,4,5-трифторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;
(B131) ізопропіловий ефір 4-[6-(4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;
(B132) ізопропіловий ефір 4-[6-[ацетил-(4-метансульфонілфеніл)аміно]піримідин-4-ілокси]-піперидин-1-карбонової кислоти;
(B133) (2,5-дифтор-4-пропоксифеніл)-{6-[1-(5-ізопропіл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)піперидин-4-ілокси]піримідин-4-іл}амін;
(B134) ізопропіловий ефір 4-[6-[2,5-дифтор-4-(морфолін-4-іламіно)феніламіно]піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;
(B135) ізопропіловий ефір 4-[6-[2,5-дифтор-4-(2-метоксіетиламіно)феніламіно]піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;
(B136) ізопропіловий ефір 4-[6-(2,5-дифтор-4-[тетрагідрофуран-2-ілметил]аміно)феніламіно]піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;
(B137) ізопропіловий ефір 4-[6-(4-бутиламіно-2,5-дифторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;
(B138) ізопропіловий ефір 4-[6-[2,5-дифтор-4-(3-метилбутиламіно)феніламіно]піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;
(B139) ізопропіловий ефір 4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)-2-метилпіримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти;

(B140) ізопропіловий ефір 4-{6-[2,5-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетиламіно)феніламіно]піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти;

(B141) ізопропіловий ефір 4-{6-[2-(2,5-дифторфенокси)етиламіно]піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти;

(B142) ізопропіловий ефір 4-{6-(2,5-дифторфенокси)піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти;

(B143) ізопропіловий ефір 4-{6-(4-бром-2-фторфенокси)піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти;

(B144) ізопропіловий ефір 4-{6-(2-фтор-4-морфолін-4-ілфенокси)піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти;

(B145) ізопропіловий ефір 4-{6-[2,5-дифтор-4-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)феніламіно]піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти;

(B149) ізопропіловий ефір 4-{4-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піридин-2-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти;

(B150) ізопропіловий ефір 4-{4-(2,5-дифтор-4-пропоксифеніламіно)піридин-2-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти.

21. Сполука за п. 1, де вказану сполуку вибирають з наступних сполук і їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів або N-оксидів:

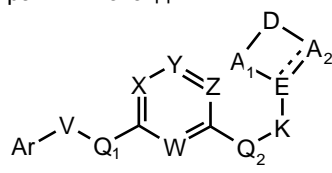
(B153) ізопропіловий ефір 4-{6-[6-(2,3-дигідроксипропіламіно)-2-метилпіридин-3-ілокси]піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти;

(B155) ізопропіловий ефір 4-{6-(2-метилпіридин-3-ілокси)піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти;

(B156) ізопропіловий ефір 4-{6-(6-бром-2-метилпіридин-3-ілокси)піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти;

(B157) трет-бутиловий ефір 4-{6-(2-метилпіридин-3-ілокси)піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти.

22. Сполука, вибрана зі сполук формули (I) і їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів і N-оксидів:



де:

A₁₁ і A₂ незалежно є C₁₋₃алкіленом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси і карбокси;

D є CR₁R₂, де R₄ вибирають з H, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси, галогену і гідроксилу;

E є N, C або CR₃, де R₃ є H або C₁₋₆алкілом;

--- є одинарним зв'язком, де E є N або CR₃, або подвійним зв'язком, де E є C;

K відсутній або є C₃₋₆циклоалкіленом або C₁₋₃алкіленовою групою, кожна з яких необов'язково заміщена одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси, карбокси, ціано і галогену;

Q₁ є NH;

Q₂ відсутній;

W є CH;

X є N або CR₆;

Y є N або CR₇;

Z є N;

V відсутній або є C₁₋₃гетероалкіленом або C₁₋₃алкіленом, де кожний необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₃алкілу, C₁₋₆алкокси, карбокси, ціано, C₁₋₃галоалкілу і галогену;

R₆, R₇ і R₈ кожний незалежно вибирають з H, C₁₋₆ацилу, C₁₋₆ацилокси, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкіламіно, C₁₋₆алкілкарбоксаміду, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆алкілсульфонамід, C₁₋₆алкілсульфінілу, C₁₋₆алкілсульфонілу, C₁₋₆алкілтіо, C₁₋₆алкілтіокарбоксаміду, C₁₋₆алкілтіоуреїлу, C₁₋₆алкілуреїлу, аміно, ді-C₁₋₆-алкіламіно, C₁₋₆алкоксикарбонілу, карбоксаміду, карбокси, ціано, C₃₋₆циклоалкілу, ді-C₁₋₆-алкілкарбоксаміду, ді-C₁₋₆-алкілсульфонамід, ді-C₁₋₆-алкілтіокарбоксамідо, C₁₋₆галоалкокси, C₁₋₆галоалкілу, галогену, C₁₋₆галоалкілсульфінілу, C₁₋₆галоалкілсульфонілу, C₁₋₆галоалкілтіо, гідроксилу, гідроксиламіно і нітро, де вказані C₂₋₆алкеніл, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкініл і C₃₋₆циклоалкіл, кожний, необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з C₁₋₆ацилу, C₁₋₆ацилокси, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкіламіно, C₁₋₆алкілкарбоксаміду, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆алкілсульфонамід, C₁₋₆алкілсульфінілу, C₁₋₆алкілсульфонілу, C₁₋₆алкілтіо, C₁₋₆алкілтіокарбоксаміду, C₁₋₆алкілтіоуреїлу, C₁₋₆алкілуреїлу, аміно, ді-C₁₋₆-алкіламіно, C₁₋₆алкоксикарбонілу, карбоксаміду, карбокси, ціано, C₃₋₆циклоалкілу, ді-C₁₋₆-алкілкарбоксаміду, ді-C₁₋₆-алкілсульфонамід, ді-C₁₋₆-алкілтіокарбоксамідо, C₁₋₆галоалкокси, C₁₋₆галоалкілу, галогену, C₁₋₆галоалкілсульфінілу, C₁₋₆галоалкілсульфонілу, C₁₋₆галоалкілтіо, гідроксилу, гідроксиламіно і нітро;

Ag являє собою феніл, нафтил, піридил, бензофураніл, піразиніл, піридазиніл, піримідиніл, триазиніл, хінолін, бензоксазол, бензотіазол, 1H-бензімідазол, ізохінолін, хіназолін, хіноксалін, пірол або індол, необов'язково заміщені R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ і R₁₃;

R₉ вибирають з C₁₋₆ацилу, C₁₋₆ацилсульфонамід, C₁₋₆ацилокси, C₂₋₆алкенілу, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкіламіно, C₁₋₆алкілкарбоксаміду, C₂₋₆алкінілу, C₁₋₆алкілсульфонамід, C₁₋₆алкілсульфінілу, C₁₋₆алкілсульфонілу, C₁₋₆алкілтіо, C₁₋₆алкілтіокарбоксаміду, C₁₋₆алкілтіоуреїлу, C₁₋₆алкілуреїлу, аміно, арилу, арилкарбонілу, арилсульфонілу, ді-C₁₋₆-алкіламіно, карбамідоїлу, C₁₋₆алкоксикарбонілу, карбоксаміду, карбокси, ціано, C₃₋₆циклоалкілу, ді-C₁₋₆-алкілкарбоксаміду, ді-C₁₋₆-алкілсульфонамід, ді-C₁₋₆-алкілтіокарбоксамідо, гуанідину, C₁₋₆галоалкокси, C₁₋₆галоалкілу, галогену, C₁₋₆галоалкілсульфінілу, C₁₋₆галоалкілсульфонілу, C₁₋₆галоалкілтіо, гетероциклу, гетероциклсульфонілу, гетероарилу, гідроксилу, гідроксиламіно, нітро, C₃₋₆оксоциклоалкілу, фенокси, сульфонамід, сульфонової кислоти і тіолу; і де кожний R₉ необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₆ацилу, C₁₋₆ацилсульфонамід, C₁₋₆ацилокси, C₂₋

алкенілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкілкарбоксаміду, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} алкілсульфонаміду, C_{1-6} алкілсульфінілу, C_{1-6} алкілсульфонілу, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкілтіокарбоксаміду, C_{1-6} алкілтіоуреїлу, C_{1-6} алкілуреїлу, аміно, арилу, арилкарбонілу, арилсульфонілу, ді- C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкоксикарбонілу, карбоксаміду, карбокси, ціано, C_{3-6} циклоалкілу, ді- C_{1-6} алкілкарбоксаміду, ді- C_{1-6} алкілсульфонаміду, ді- C_{1-6} алкілтіокарбоксаміду, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} галоалкілу, галогену, C_{1-6} галоалкілсульфінілу, C_{1-6} галоалкілсульфонілу, C_{1-6} галоалкілтіо, гетероарили, гетероарилкарбонілу, гетероарилсульфонілу, гетероциклу, гідроксилу, гідроксиламіно і нітро; R_{10} , R_{11} , R_{12} і R_{13} незалежно вибирають з C_{1-6} ацилу, C_{1-6} ацилокси, C_{2-6} алкенілу, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкілкарбоксаміду, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} алкілсульфонаміду, C_{1-6} алкілсульфінілу, C_{1-6} алкілсульфонілу, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкілтіокарбоксаміду, C_{1-6} алкілтіоуреїлу, C_{1-6} алкілуреїлу, аміно, ді- C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкоксикарбонілу, карбоксаміду, карбокси, ціано, C_{3-6} циклоалкілу, ді- C_{1-6} алкілкарбоксаміду, ді- C_{1-6} алкілсульфонаміду, ді- C_{1-6} алкілтіокарбоксаміду, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} галоалкілу, галогену, C_{1-6} галоалкілсульфінілу, C_{1-6} галоалкілсульфонілу, C_{1-6} галоалкілтіо, гідроксилу, гідроксиламіно, нітро і тіолу;

або дві сусідніх R_{10} , R_{11} , R_{12} і R_{13} групи разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний циклоалкіл, 5-, 6- або 7-членний циклоалкеніл або 5-, 6- або 7-членну гетероциклічну групу, де 5-, 6- або 7-членна група необов'язково заміщена галогеном або оксо; і

R_2 вибирають з C_{1-6} алкілу, арилу, арилокси, гетероарили і гетероарилокси; і

де кожний R_2 необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкіламіно, аміно, ді- C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкоксикарбонілу, карбокси, галогену і гетероарили, і де C_{1-6} алкіл далі необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкіламіно, ді- C_{1-6} алкіламіно, C_{3-6} циклоалкіл і галоген.

23. Сполука за п. 22, в якій К відсутній.

24. Сполука за п. 22 або 23, в якій V відсутній.

25. Сполука за будь-яким з пп. 22-24, в якій E є N і D є CHR_2 .

26. Сполука за будь-яким з пп. 22-25, в якій A_1 і A_2 обидва є $-CH_2CH_2-$, і кожний A_1 і A_2 необов'язково заміщені 1, 2, 3 або 4 метильними групами.

27. Сполука за будь-яким з пп. 22-26, в якій:

W є CH;

X є N;

Y є CR_7 , де R_7 є H, C_{1-6} алкілом або галогеном; і

Z є N.

28. Сполука за п. 22, де вказану сполуку вибирають наступних сполук і їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, гідратів або N-оксидів:

(A2) {6-[4-(3-ізопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}-(4-метансульфонілфеніл)амін;

(A8) (2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(3-фторфенокси)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}амін;

(A102) (2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(3-ізопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}амін;

(A108) (2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(4-ізобутилфеніл)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}амін;

(A109) (2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(4-ізопропілфеніл)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}амін;

(A110) {6-[4-(3-циклопропілметил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}-(2-фтор-4-метансульфонілфеніл)амін;

(A111) (2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(3-ізобутил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}амін;

(A113) (2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(4-ізопропоксифеніл)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}амін;

(A115) {6-[4-(3-диметиламінометил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}-(2-фтор-4-метансульфонілфеніл)амін;

(A117) (2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(5-ізопропоксипіридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}амін;

(A118) (2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(3-піридин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}амін.

29. Фармацевтична композиція, яка містить принаймні одну сполуку за будь-яким з пп. 1-28 або ізопропіловий ефір 4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфенокси)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти і фармацевтично прийнятний носій.

30. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає змішування принаймні однієї сполуки за будь-яким з пп. 1-28 або ізопропілового ефіру 4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфенокси)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти і фармацевтично прийнятного носія.

31. Сполука за будь-яким з пп. 1-28 або ізопропіловий ефір 4-[6-(4-метансульфонілфенокси)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти для застосування у лікуванні людини або тварини терапією.

32. Сполука за будь-яким з пп. 1-28 або ізопропіловий ефір 4-[6-(4-метансульфонілфенокси)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти для застосування при профілактиці або лікуванні пов'язаного з метаболізмом розладу.

33. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-28 або ізопропілового ефіру 4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфенокси)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти при одержанні лікарського засобу для застосування в лікуванні пов'язаного з метаболізмом розладу.

34. Сполука за будь-яким з пп. 1-28 або ізопропіловий ефір 4-[6-(4-метансульфонілфенокси)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти для застосування при лікуванні діабету I типу, діабету II типу, неадекватної толерантності до глюкози, стійкості до інсуліну, гіперглікемії, гіперліпідемії, гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, дисліпідемії і синдрому X.

35. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-28 або ізопропілового ефіру 4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфенокси)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти для одержання лікарського засобу для застосування у ліку-

ванні діабету I типу, діабету II типу, неадекватної толерантності до глюкози, стійкості до інсуліну, гіперглікемії, гіперліпідемії, гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, дисліпідемії і синдрому X.

Галузь техніки

Даний винахід стосується певних похідних арилу і гетероарилу, які є модуляторами метаболізму глюкози. Отже, сполуки відповідно до даного винаходу застосовуються для лікування пов'язаних з метаболізмом розладів і їх ускладнень, таких як діабет і ожиріння.

Рівень техніки

Цукровий діабет є серйозним захворюванням, що вражає більше 100 мільйонів людей у всьому світі. У Сполучених Штатах відмічено більше 12 мільйонів діабетиків, причому кожний рік діагностується 600000 нових випадків.

Цукровий діабет є діагностичним терміном для групи розладів, які відрізняються аномальним гомеостазом глюкози, що приводить до підвищеного рівня цукру в крові. Існує множина типів діабету, але найчастіше зустрічаються тип I (також названий інсулінзалежним цукровим діабетом або ІЗЦД) і тип II (також названий не інсулінзалежним цукровим діабетом або НІЗЦД).

Етіологія різних типів діабету не є однаковою; однак, кожний пацієнт, страждаючий діабетом, має дві однакові характеристики: надмірне утворення глюкози в печінці, і незначна або відсутність здатності виводити глюкозу з крові в клітини, де вона стає основним паливом для тіла.

Люди, які не страждають діабетом, розраховують на інсулін, гормон, який виробляється в підшлунковій залозі, для виведення з крові в клітини тіла. Однак люди, які страждають діабетом, або не виробляють інсулін, або не можуть ефективно використати інсулін, який вони виробляють; тому вони не можуть виводити глюкозу в клітини. Глюкоза акумулюється в крові, спричиняючи стан, названий гіперглікемією, і протягом часу може викликати серйозні проблеми зі здоров'ям.

Діабет являє собою синдром з взаємопов'язаними метаболічними, судинними і невропатичними компонентами. Метаболічний синдром, що звичайно характеризується гіперглікемією, включає зміни в метаболізмі вуглеводів, жирів і білків, що викликаються відсутністю або значно зниженою секрецією інсуліну і/або неефективною дією інсуліну. Судинний синдром включає аномалії кров'яних судин, які викликають серцево-судинні, ретинальні і ниркові ускладнення. Аномалії в периферійній і автономній нервових системах також є частиною діабетичного синдрому.

Пацієнти з ІЗЦД, які складають від близько 5% до близько 10% страждаючих діабетом, не виробляють інсулін і, тому, повинні вводити інсулін для збереження нормального рівня глюкози в крові. ІЗЦД характеризується низьким або невизначним рівнем ендogenous вироблення інсуліну, що приводить до руйнування β клітин підшлункової залози, які виробляють інсулін, ця характеристика до-

зволяє найбільш легко відрізнити ІЗЦД від НІЗЦД. ІЗЦД, названий юнацьким діабетом, з однаковою імовірністю вражає молодих і дорослих.

Приблизно від 90 до 95% пацієнтів мають діабет II типу (або НІЗЦД). Пацієнти з НІЗЦД виробляють інсулін, але клітини їх тіл стійкі до інсуліну: клітини належно не реагують на гормон, таким чином, глюкоза акумулюється в крові. НІЗЦД характеризується відносною невідповідністю між ендogenous виробленням інсуліну і потребою в інсуліні, що приводить до підвищеного рівня глюкози в крові. На відміну від ІЗЦД, при НІЗЦД є ендogenous вироблення інсуліну; багато які пацієнти з НІЗЦД мають нормальний або навіть підвищений рівень інсуліну в крові, в той час як інші пацієнти з НІЗЦД демонструють неадекватне вироблення інсуліну (Rotwein, R. et al. N. Engl. J. Med. 308, 65-71 (1983)). Вік більшості пацієнтів, у яких діагностований НІЗЦД, становить 30 років або старше, і половина з нових випадків стосується вікової групи 55 років і старше. При порівнянні людей європеоїдної і азійської рас, НІЗЦД найчастіше діагностується у білих американців, афро-американців, вихідців з Латинської Америки та Іспанії. Крім того, настання захворювання може бути тасмним або навіть клінічно неочевидним, що ускладнює діагностику.

Первинні патогенні ураження при НІЗЦД залишаються неясними. Багато хто передбачає, що первинна стійкість до інсуліну в периферійних тканинах є початковою подією. Генетичні епідеміологічні дослідження підтверджують цю точку зору. Так само, аномалії секреції інсуліну обговорюються як первинний дефект при НІЗЦД. Схоже, що обидва явища грають важливу роль у хворобливому процесі (Rimoin, D. L., et. al. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 3rd Ed. 1:1401-1402 (1996)).

Багато які пацієнти з НІЗЦД ведуть сидячий образ життя і мають ожиріння; вони вважать приблизно на 20% більше рекомендованої ваги їх зросту і будови. Більш того, ожиріння характеризується гіперінсулінемією і стійкістю до інсуліну, які також характерні для НІЗЦД, гіпертонії і атеросклерозу.

Ожиріння і діабет є одними з найбільш частих проблем зі здоров'ям людини у промислово розвинених суспільствах. У промислово розвинених країнах третина населення має, принаймні, 20% надмірну вагу. У Сполучених Штатах процент людей з ожирінням збільшився з 25% в кінці 70-х до 33% на початку 90-х. Ожиріння є одним з найбільш важливих факторів ризику для НІЗЦД. Визначення ожиріння різні, але загалом вважається, що пацієнт, який важить, принаймні, на 20% більше рекомендованої ваги для його/її зросту і будови, страждає ожирінням. Ризик розвитку НІЗЦД потроюється у пацієнтів з перевищенням ваги у

30%, і три чверті пацієнтів з НІЗЦД мають зайву вагу.

Ожиріння, яке є результатом дисбалансу між споживанням калорій і витрачанням енергії, у великій мірі співвідноситься зі стійкістю до інсуліну і діабетом у експериментальних тварин і людей. Однак молекулярні механізми, які залучені до синдрому ожиріння - діабету, не ясні. Під час ранньої стадії розвитку ожиріння, підвищена секреція інсуліну врівноважує стійкість до інсуліну і захищає пацієнтів від гіперглікемії (Le Stunff, et al. *Diabetes* 43, 696-702 (1989)). Однак, після декількох десятиріч, функція β клітин погіршується, і не інсулін-залежний діабет розвивається у близько 20% населення з ожирінням (Pederson, P. *Diab. Metab. Rev.* 5, 505-509 (1989)) and (Brancati, F. L., et al., *Arch. Intern. Med.* 159, 957-963 (1999)). Враховуючи значне переважання його у сучасних суспільствах, ожиріння, таким чином, стає ведучим фактором ризику для НІЗЦД (Hill, J.O., et al., *Science* 280, 1371-1374 (1998)). Однак фактори, які схиляють частину пацієнтів до зміни секреції інсуліну у відповідь на акумулювання жиру, залишаються невідомими.

Віднесення людини до пацієнтів з надмірною вагою або ожирінням звичайно відбувається на основі індексу маси тіла (ІМТ), який розраховується шляхом ділення маси тіла (кг) на зріст в квадраті (m^2). Таким чином, одиницею ІМТ є kg/m^2 , і можливо розрахувати інтервал ІМТ, пов'язаний з мінімальною смертністю в кожному десятиріччі життя. Надмірна вага визначається як ІМТ в інтервалі 25-30 kg/m^2 , і ожиріння визначається як ІМТ більше 30 kg/m^2 (див. таблицю нижче). Проблема такого визначення полягає в тому, що не береться до уваги пропорція маси тіла, співвідношення м'язів і жиру (жирової тканини). У зв'язку з цим, ожиріння також може бути визначене на основі вмісту жиру в тілі: більше ніж 25% і 30% у чоловіків і жінок, відповідно.

Класифікація ваги за індексом маси тіла (ІМТ)

ІМТ	Класифікація
<18,5	нестача ваги
18,5-24,9	нормальна вага
25,0-29,9	надмірна вага
30,0-34,9	ожиріння (клас I)
35,0-39,9	ожиріння (клас II)
>40	висока міра ожиріння (клас III)

При збільшенні ІМТ виникає підвищений ризик смерті від різних випадків, які незалежні від факторів ризику. Найбільш часті захворювання при ожирінні включають серцево-судинне захворювання (особливо гіпертонію), діабет (ожиріння посилює розвиток діабету), захворювання жовчного міхура (особливо рак) і розлади репродукції. Дослідження показали, що навіть помірне зниження маси тіла може сприяти значному зниженню ризику розвитку коронарної хвороби серця.

Сполуки, що продаються на ринку як агенти проти ожиріння, включають орлістат (XENICALTM) і сибутрамін. Орлістат (інгібітор ліпази) безпосередньо

інгібує абсорбцію жиру і спричиняє часте виникнення неприємних (хоча відносно нешкідливих) побічних ефектів, таких як діарея. Сибутрамін (змішаний інгібітор поглинання 5-HT/норадреналіну) може збільшувати кров'яний тиск і серцевий ритм у деяких пацієнтів. Було описано, що інгібітори виділення/повторного поглинання серотоніну фенфлурамін (PondiminTM) і дексфенфлурамін (ReduxTM) знижують поглинання їжі і масу тіла протягом тривалого періоду часу (більше 6 місяців). Однак обидва продукти були вилучені після повідомлень про отримання попередніх доказів аномалій серцевого клапану, пов'язаних з їх застосуванням. Отже, існує необхідність в розвитку безпечного агента проти ожиріння.

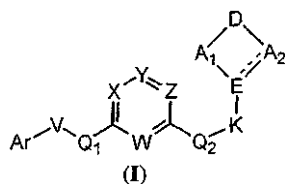
Ожиріння значно підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Коронарна недостатність, атероматозне захворювання і серцева недостатність займають перші місця серед серцево-судинних ускладнень, викликаних ожирінням. Передбачають, що якщо все населення мало ідеальну вагу, ризик коронарної недостатності знизився б на 25%, і ризик серцевої недостатності і пошкодження судин мозку знизився б на 35%. Випадки коронарної хвороби подвоюються у пацієнтів молодше 50 років з 30% надмірною вагою. Пацієнти з діабетом мають життєвий ресурс, знижений на 30%. Після досягнення 45 років пацієнти, страждаючи діабетом, мають серйозні захворювання серця в три рази частіше, ніж люди, які не страждають діабетом, і в п'ять разів частіше мають удар. Ці відкриття підкреслюють взаємовідношення між факторами ризику НІЗЦД і коронарної хвороби серця, і мають потенційну цінність в інтегрованому підході до профілактики цих станів, оснований на профілактиці ожиріння (Perry, I.J., et al., *BMJ* 310, 560-564 (1995)).

Діабет також залучений до розвитку захворювання нирок, захворювання очей і проблем нервової системи. Захворювання нирок, також назване нефропатія, виникає, коли ушкоджується «фільтрувальний механізм» нирок, і білок протікає в сечу у надмірних кількостях, і в результаті відмовляє нирка. Діабет також є ведучою причиною пошкодження сітківки на задній стінці ока і збільшує ризик катаракти і глаукоми. Нарешті, діабет пов'язаний з пошкодженням нервів, особливо в ногах і ступнях, що впливає на здатність відчувати біль, і приводить до серйозних інфекцій. Взяті разом, діабетичні ускладнення є однією з ведучих причин смерті нації.

Суть винаходу

Даний винахід стосується сполук, які зв'язуються і модулюють активність GPCR, позначеного далі як RUP3, і їх застосування. Термін RUP3 в даному описі включає людські послідовності, знайдені в GeneBank, інвентарний номер AY288416, їх існуючі в природі алельні варіанти, ортологи ссавців і рекомбінантні мутанти. Переважна людська RUP3 для використання в скринінгу і тестуванні сполук відповідно до даного винаходу представлена в послідовності нуклеотидів SEQ ID NO:1, і відповідною послідовністю амінокислоти є SEQ ID NO:2.

В одному аспекті даний винахід охоплює певні заміщені похідні арилу і гетероарилу, показані у формулі (I):



або їх фармацевтично прийнятну сіль, гідрати або N-оксид;

де:

A₁ і A₂ незалежно є C₁₋₃ алкіленом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкокси і карбокси;

D є CR₁R₂ або NR₂, де R₁ вибирають з групи, яка включає H, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкокси, галоген і гідроксил;

E є N, C або CR₃, де R₃ є H або C₁₋₆ алкілом;

— є одинарним зв'язком, де E є N або CR₃, або подвійним зв'язком, де E є C

K відсутній, є C₃₋₆ циклоалкіленом або C₁₋₃ алкіленовою групою, кожна з яких необов'язково заміщена одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкокси, карбокси, ціано і галоген;

Q₁ є NR₄, O, S, S(O) або S(O)₂, де R₄ є H, C₁₋₆ ацилом, C₁₋₆ алкілом, C₂₋₆ алкенілом, C₂₋₆ алкінілом, C₃₋₇ циклоалкілом або C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₃-алкіленом, де вказаний C₁₋₆ алкіл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C₁₋₆ ацил, C₁₋₆ ацилокси, C₂₋₆ алкеніл, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіламіно, C₁₋₆ алкілкарбоксамід, C₂₋₆ алкініл, C₁₋₆ алкілсульфонамід, C₁₋₆ алкілсульфініл, C₁₋₆ алкілсульфоніл, C₁₋₆ алкілтіо, C₁₋₆ алкілтіокарбоксамід, C₁₋₆ алкілтіоуреїл, C₁₋₆ алкілуреїл, аміно, ді-C₁₋₆-алкіламіно, C₁₋₆ алкоксикарбоніл, карбоксамід, карбокси, ціано, C₃₋₆ циклоалкіл, ді-C₁₋₆-алкілкарбоксамід, ді-C₁₋₆-алкілсульфонамід, ді-C₁₋₆-алкілтіокарбоксамід, C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ галоалкіл, галоген, C₁₋₆ галоалкілсульфініл, C₁₋₆ галоалкілсульфоніл, C₁₋₆ галоалкілтіо, гідроксил, гідроксиламіно і нітро;

Q₂ відсутній, є NR₅ або O, де R₅ є H, C₁₋₆ ацилом, C₁₋₆ алкілом, C₂₋₆ алкенілом, C₂₋₆ алкінілом, C₃₋₇ циклоалкілом або C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₃-алкіленом, де вказаний C₁₋₆ алкіл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C₁₋₆ ацил, C₁₋₆ ацилокси, C₂₋₆ алкеніл, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіламіно, C₁₋₆ алкілкарбоксамід, C₂₋₆ алкініл, C₁₋₆ алкілсульфонамід, C₁₋₆ алкілсульфініл, C₁₋₆ алкілсульфоніл, C₁₋₆ алкілтіо, C₁₋₆ алкілтіокарбоксамід, C₁₋₆ алкілтіоуреїл, C₁₋₆ алкілуреїл, аміно, ді-C₁₋₆-алкіламіно, C₁₋₆ алкоксикарбоніл, карбоксамід, карбокси, ціано, C₃₋₆ циклоалкіл, ді-C₁₋₆-алкілкарбоксамід, ді-C₁₋₆-алкілсульфонамід, ді-C₁₋₆-алкілтіокарбоксамід, C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ галоалкіл, галоген, C₁₋₆ галоалкілсульфініл, C₁₋₆ галоалкілсульфоніл, C₁₋₆ галоалкілтіо, гідроксил, гідроксиламіно і нітро;

W є N або CH;

X є N або CR₆;

Y є N або CR₇;

Z є N або CR₈;

V відсутній, є C₁₋₃ гетероалкіленом або C₁₋₃ алкіленом, де кожний необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C₁₋₃ алкіл, C₁₋₆ алкокси, карбокси, ціано, C₁₋₃ галоалкіл і галоген;

R₆, R₇ і R₈ кожний незалежно вибирають з групи, яка включає H, C₁₋₆ ацил, C₁₋₆ ацилокси, C₂₋₆ алкеніл, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіламіно, C₁₋₆ алкілкарбоксамід, C₂₋₆ алкініл, C₁₋₆ алкілсульфонамід, C₁₋₆ алкілсульфініл, C₁₋₆ алкілсульфоніл, C₁₋₆ алкілтіо, C₁₋₆ алкілтіокарбоксамід, C₁₋₆ алкілтіоуреїл, аміно, ді-C₁₋₆-алкіламіно, C₁₋₆ алкоксикарбоніл, карбоксамід, карбокси, ціано, C₃₋₆ циклоалкіл, ді-C₁₋₆-алкілкарбоксамід, ді-C₁₋₆-алкілсульфонамід, ді-C₁₋₆-алкілтіокарбоксамід, C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ галоалкіл, галоген, C₁₋₆ галоалкілсульфініл, C₁₋₆ галоалкілсульфоніл, C₁₋₆ галоалкілтіо, гідроксил, гідроксиламіно і нітро, де вказані C₂₋₆ алкеніл, C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкініл і C₃₋₆ циклоалкіл кожний необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка включає C₁₋₆ ацил, C₁₋₆ ацилокси, C₂₋₆ алкеніл, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіламіно, C₁₋₆ алкілкарбоксамід, C₂₋₆ алкініл, C₁₋₆ алкілсульфонамід, C₁₋₆ алкілсульфініл, C₁₋₆ алкілсульфоніл, C₁₋₆ алкілтіо, C₁₋₆ алкілтіокарбоксамід, C₁₋₆ алкілтіоуреїл, C₁₋₆ алкілуреїл, аміно, ді-C₁₋₆-алкіламіно, C₁₋₆ алкоксикарбоніл, карбоксамід, карбокси, ціано, C₃₋₆ циклоалкіл, ді-C₁₋₆-алкілкарбоксамід, ді-C₁₋₆-алкілсульфонамід, ді-C₁₋₆-алкілтіокарбоксамід, C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ галоалкіл, галоген, C₁₋₆ галоалкілсульфініл, C₁₋₆ галоалкілсульфоніл, C₁₋₆ галоалкілтіо, гідроксил, гідроксиламіно і нітро;

Ar є арилом або гетероарилом, необов'язково заміщеним R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ і R₁₃;

R₉ вибирають з групи, яка включає C₁₋₆ ацил, C₁₋₆ ацилсульфонамід, C₁₋₆ ацилокси, C₂₋₆ алкеніл, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіламіно, C₁₋₆ алкілкарбоксамід, C₂₋₆ алкініл, C₁₋₆ алкілсульфонамід, C₁₋₆ алкілсульфініл, C₁₋₆ алкілсульфоніл, C₁₋₆ алкілтіо, C₁₋₆ алкілтіокарбоксамід, C₁₋₆ алкілтіоуреїл, C₁₋₆ алкілуреїл, аміно, арил, арилкарбоніл, арилсульфоніл, ді-C₁₋₆-алкіламіно, карбамімідоїл, C₁₋₆ алкоксикарбоніл, карбоксамід, карбокси, ціано, C₃₋₆ циклоалкіл, ді-C₁₋₆-алкілкарбоксамід, ді-C₁₋₆-алкілсульфонамід, ді-C₁₋₆-алкілтіокарбоксамід, гуанідин, C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ галоалкіл, галоген, C₁₋₆ галоалкілсульфініл, C₁₋₆ галоалкілсульфоніл, C₁₋₆ галоалкілтіо, гетероцикл, гетероциклсульфоніл, гетероарил, гідроксил, гідроксиламіно, нітро, C₃₋₆ оксо-циклоалкіл, фенокси, сульфонамід, сульфову кислоту і тиол; і де кожний R₉ необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C₁₋₆ ацил, C₁₋₆ ацилсульфонамід, C₁₋₆ ацилокси, C₂₋₆ алкеніл, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіламіно, C₁₋₆ алкілкарбоксамід, C₂₋₆ алкініл, C₁₋₆ алкілсульфонамід, C₁₋₆ алкілсульфініл, C₁₋₆ алкілсульфоніл, C₁₋₆ алкілтіо, C₁₋₆ алкілтіокарбоксамід, C₁₋₆ алкілтіоуреїл, C₁₋₆ алкілуреїл, аміно, арил, арилкарбоніл, арилсульфоніл, ді-C₁₋₆-алкіламіно, C₁₋₆ алкоксика-

рбоніл, карбоксамід, карбокси, ціано, C_{3-6} циклоалкіл, ді- C_{1-6} -алкілкарбоксамід, ді- C_{1-6} -алкілсульфонамід, ді- C_{1-6} -алкілтіокарбоксамід, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} галоалкіл, галоген, C_{1-6} галоалкілсульфініл, C_{1-6} галоалкілсульфоніл, C_{1-6} галоалкілтіо, гетероарил, гетероарилкарбоніл, гетероарилсульфоніл, гетероцикл, гідроксил, гідроксиламіно і нітро;

R_{10} , R_{11} , R_{12} і R_{13} незалежно вибирають з групи, яка включає C_{1-6} ацил, C_{1-6} ацилокси, C_{2-6} алкеніл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкілкарбоксамід, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} алкілсульфонамід, C_{1-6} алкілсульфініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкілтіокарбоксамід, C_{1-6} алкілтіоуреїл, C_{1-6} алкілуреїл, аміно, ді- C_{1-6} -алкіламіно, C_{1-6} алкоксикарбоніл, карбоксамід, карбокси, ціано, C_{3-6} циклоалкіл, ді- C_{1-6} -алкілкарбоксамід, ді- C_{1-6} -алкілсульфонамід, ді- C_{1-6} -алкілтіокарбоксамід, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} галоалкіл, галоген, C_{1-6} галоалкілсульфініл, C_{1-6} галоалкілсульфоніл, C_{1-6} галоалкілтіо, гідроксил, гідроксиламіно, нітро і тіол; або дві сусідніх R_{10} , R_{11} , R_{12} і R_{13} групи разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-, 6- або 7-членний циклоалкіл, 5-, 6- або 7-членний циклоалкеніл або 5-, 6- або 7-членну гетероциклічну групу, де 5-, 6- або 7-членна група необов'язково заміщена галогеном або оксо; і

R_2 вибирають з групи, яка включає Н, C_{1-6} ацил, C_{1-6} ацилокси, C_{2-6} алкеніл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкілкарбоксамід, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} алкілсульфонамід, C_{1-6} алкілсульфініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкілтіокарбоксамід, C_{1-6} алкілтіоуреїл, C_{1-6} алкілуреїл, аміно, арил, арилкарбоніл, арилокси, ді- C_{1-6} -алкіламіно, карбамімідоїл, C_{1-6} алкоксикарбоніл, C_{3-7} циклоалкоксикарбоніл, карбоксамід, карбокси, ціано, C_{3-6} циклоалкіл, ді- C_{1-6} -алкілкарбоксамід, ді- C_{1-6} -алкілсульфонамід, ді- C_{1-6} -алкілтіокарбоксамід, гуанідин, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} галоалкіл, галоген, C_{1-6} галоалкілсульфініл, C_{1-6} галоалкілсульфоніл, C_{1-6} галоалкілтіо, гетероарил, гетероарил- C_{1-3} -алкілен, гетероарилкарбоніл, гетероарилокси, гетероциклкарбоксамід, гідроксил, гідроксиламіно і нітро; і де кожний R_2 необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} ацил, C_{1-6} ацилокси, C_{2-6} алкеніл, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкілкарбоксамід, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} алкілсульфонамід, C_{1-6} алкілсульфініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкілтіокарбоксамід, C_{1-6} алкілтіоуреїл, C_{1-6} алкілуреїл, аміно, арил, ді- C_{1-6} -алкіламіно, C_{1-6} алкоксикарбоніл, карбоксамід, карбокси, ціано, C_{3-6} циклоалкіл, ді- C_{1-6} -алкілкарбоксамід, ді- C_{1-6} -алкілсульфонамід, ді- C_{1-6} -алкілтіокарбоксамід, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} галоалкіл, галоген, C_{1-6} галоалкілсульфініл, C_{1-6} галоалкілсульфоніл, C_{1-6} галоалкілтіо, гетероцикл, гетероарил, гідроксил, гідроксиламіно і нітро, і де C_{1-6} алкіл далі необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} ацил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкілкарбоксамід, C_{1-6} алкілсульфонамід, C_{1-6} алкілсульфініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкілтіоуреїл, аміно, ді- C_{1-6} -алкіламіно, C_{1-6} алкоксикарбоніл, карбоксамід, карбокси, ціано,

C_{3-6} циклоалкіл, ді- C_{1-6} -алкілкарбоксамід, ді- C_{1-6} -алкілсульфонамід, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} галоалкіл, галоген, C_{1-6} галоалкілсульфініл, C_{1-6} галоалкілсульфоніл, C_{1-6} галоалкілтіо, гетероцикл, гідроксил, гідроксиламіно і нітро.

В одному з аспектів даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять, принаймні, одну сполуку відповідно до даного винаходу і фармацевтично прийнятний носій.

В одному з аспектів даний винахід стосується способів лікування розладів, пов'язаних з метаболізмом, у пацієнта, який включає введення пацієнту, за необхідності такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до даного винаходу або її фармацевтичної композиції.

В одному з аспектів даний винахід стосується способів зниження поглинання їжі у пацієнта, які включають введення пацієнту, за необхідності такого, терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до даного винаходу або її фармацевтичної композиції.

В одному з аспектів даний винахід стосується способів викликання почуття насичення у пацієнта, які включають введення пацієнту, за необхідності такого, терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до даного винаходу або її фармацевтичної композиції.

В одному з аспектів даний винахід стосується способів контролю або зниження приросту ваги у пацієнта, які включають введення пацієнту, за необхідності такого, терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до даного винаходу або її фармацевтичної композиції.

В одному з аспектів даний винахід стосується способів модулювання рецептора RUP3 у пацієнта, які включають контакт рецептора зі сполукою відповідно до даного винаходу. У деяких варіантах сполука є агоністом рецептора RUP3. У деяких варіантах модулювання рецептора RUP3 являє собою лікування розладу, пов'язаного з метаболізмом.

Деякі варіанти даного винаходу включають спосіб модулювання рецептора RUP3 у пацієнта, який включає контакт рецептора зі сполукою відповідно до даного винаходу, де модулювання рецептора RUP3 знижує поглинання їжі у пацієнта.

Деякі варіанти даного винаходу включають спосіб модулювання рецептора RUP3 у пацієнта, який включає контакт рецептора зі сполукою відповідно до даного винаходу, де модулювання рецептора RUP3 викликає почуття насичення у пацієнта.

Деякі варіанти даного винаходу включають спосіб модулювання рецептора RUP3 у пацієнта, який включає контакт рецептора зі сполукою відповідно до даного винаходу, де модулювання рецептора RUP3 контролює або знижує приріст ваги у пацієнта.

В одному з аспектів даний винахід стосується застосування сполуки відповідно до даного винаходу для виробництва лікарського засобу, що застосовується при лікуванні розладу, пов'язаного з метаболізмом.

В одному з аспектів даний винахід стосується застосування сполуки відповідно до даного вина-

ходу для виробництва лікарського засобу, що застосовується для зниження поглинання їжі у пацієнта.

В одному з аспектів даний винахід стосується застосування сполуки відповідно до даного винаходу для виробництва лікарського засобу, що застосовується для викликання почуття насичення у пацієнта.

В одному з аспектів даний винахід стосується застосування сполуки відповідно до даного винаходу для виробництва лікарського засобу, що застосовується для контролю або зниження приросту ваги у пацієнта.

В одному з аспектів даний винахід стосується сполуки відповідно до даного винаходу, що застосовується у способі лікування тіла людини або тварини терапією.

В одному з аспектів даний винахід стосується сполуки відповідно до даного винаходу, що застосовується у способі лікування розладу, пов'язаного з метаболізмом, в тілі людини або тварини терапією.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються способів, в яких пацієнт має індекс маси тіла від близько 25 до близько 45. У деяких варіантах пацієнт має індекс маси тіла від близько 30 до близько 45. У деяких варіантах пацієнт має індекс маси тіла від близько 35 до близько 45.

У деяких варіантах пацієнтом є ссавець. У деяких варіантах ссавцем є людина.

У деяких варіантах розладом, пов'язаним з метаболізмом, є гіперліпідемія, діабет 1 типу, цукровий діабет 2 типу, ідіопатичний діабет 1 типу (тип 1b), латентний аутоімунний діабет у дорослих (ЛАДД), ранній діабет 2 типу (РД), юнацький атипичний діабет (ЮАД), юнацький діабет, наступаючий в зрілому віці (ЮДЗВ), діабет, пов'язаний з недоїданням, гестаційний діабет, коронарна хвороба серця, ішемічний інсульт, рестеноз після ангіопластики, захворювання периферійних судин, кульгавість, що перемежається, інфаркт міокарда (наприклад, некроз і апоптоз), дисліпідемія, післяобідня ліпемія, стани погіршеної толерантності до глюкози (ПТГГ), стани погіршеної глюкози в крові при голодуванні, метаболічний ацидоз, кетоз, артрит, ожиріння, остеопороз, гіпертонія, застійна серцева недостатність, гіпертрофія лівого шлуночка, захворювання периферійної артерії, діабетична ретинопатія, дегенерація жовтої плями, катаракта, діабетична нефропатія, гломерулосклероз, хронічна ниркова недостатність, діабетична невропатія, метаболічний синдром, синдром Х, передменструальний синдром, коронарна хвороба серця, стенокардія, тромбоз, атеросклероз, інфаркт міокарда, скороминуща ішемічна атака, удар, судинний рестеноз, гіперглікемія, гіперінсулінізм, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, стійкість до інсуліну, погіршений метаболізм глюкози, стани погіршеної толерантності до глюкози, стани погіршеної глюкози в крові при голодуванні, ожиріння, еректильна дисфункція, розлади шкіри і з'єднувальної тканини, укривання ніг виразками і виразковий коліт, ендотеліальна дисфункція і погіршена податливість судин.

У деяких варіантах розладом, пов'язаним з метаболізмом, є діабет I типу, діабет II типу, неадекватна толерантність до глюкози, стійкість до інсуліну, гіперглікемія, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, дисліпідемія або синдром Х. В деяких варіантах розладом, пов'язаним з метаболізмом, є діабет II типу. У деяких варіантах розладом, пов'язаним з метаболізмом, є гіперглікемія. У деяких варіантах розладом, пов'язаним з метаболізмом, є гіперліпідемія. У деяких варіантах розладом, пов'язаним з метаболізмом, є гіпертригліцеридемія. У деяких варіантах розладом, пов'язаним з метаболізмом, є діабет I типу. У деяких варіантах розладом, пов'язаним з метаболізмом, є дисліпідемія. У деяких варіантах розладом, пов'язаним з метаболізмом, є синдром Х.

В одному з аспектів даний винахід стосується способу одержання фармацевтичної композиції, який включає змішування, принаймні, однієї сполуки, описаної тут, і фармацевтично прийнятного носія.

Винаходи, описані в даній заявці, були одержані Arena Pharmaceuticals, Inc внаслідок дій, здійснених в рамках об'єднаного договору про проведення досліджень, датованого 20 грудня 2004 р., між Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc і Arena Pharmaceuticals, Inc.

Заявник залишає за собою право виключати будь-яку одну або більше сполук з будь-якого варіанту даного винаходу. Заявник також залишає за собою право виключати будь-яке захворювання, стан або розлад з будь-якого варіанту даного винаходу.

Короткий опис рисунків

На Фіг. 1 показаний RT-PCR аналіз експресії RUP3 в людських тканинах. Було проаналізовано всього двадцять дві (22) людські тканини.

На Фіг. 1В показаний кДНК Dot-Blot аналіз експресії RUP3 в людських тканинах.

На Фіг. 1С показаний RT-PCR аналіз RUP3 з виділеними людськими панкреатичними острівцями Лангерганса.

На Фіг. 1D показаний аналіз експресії RUP3 з кДНК щура, проведений відповідно до методики RT-PCR.

На Фіг. 2А показані поліклональні анти-RUP3 антитіла, одержані у кроликів.

На Фіг. 2В показана експресія RUP3 у β клітинах панкреатичних острівців, що виробляють інсулін.

На Фіг. 3 показана *in vitro* функціональна активність RUP3.

На Фіг. 4 показаний відбиток РНК RUP3.

Докладний опис винаходу

Визначення

У науковій літературі, що стосується рецепторів, представлена множина термінів для позначення лігандів, які впливають різним чином на рецептори. Для ясності і зв'язності в даному патентному документі будуть використані наступні визначення.

АГОНІСТИ означають групи, які взаємодіють і активують рецептор, такий як рецептор RUP3, та ініціюють фізіологічну або фармакологічну відповідь даного рецептора. Наприклад, якщо група

активує внутрішньоклітинну реакцію під час зв'язування з рецептором, або поліпшує зв'язування ГТФ з мембранами.

АБРЕВІАТУРИ АМІНОКИСЛОТ, що застосовуються в даному описі, представлені в таблиці 1:

Таблиця 1

Аланін	ALA	A
Аргінін	ARG	R
Аспарагін	ASN	N
Аспаргінова кислота	ASP	D
Цистеїн	CYS	C
Глутамінова кислота	GLU	E
Глутамін	GLN	Q
Гліцин	GLY	G
Гістидин	HIS	H
Ізолейцин	ILE	I
Лейцин	LEU	L
Лізин	LYS	K
Метіонін	MET	M
Фенілаланін	PHE	F
Пролін	PRO	P
Серин	SER	S
Треонін	THR	T
Триптофан	TRP	W
Тирозин	TYR	Y
Валін	VAL	N

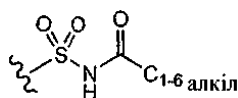
Термін АНТАГОНІСТИ означає групи, які конкурентно зв'язуються з рецепторами в тому ж місці, що і агоністи (наприклад, ендогенний ліганд), але які не активують внутрішньоклітинну реакцію, ініційовану активною формою рецептора, і які можуть, тому, інгібувати внутрішньоклітинні реакції викликані агоністами або часткові агоністами. Антагоністи не знижують основну внутрішньоклітинну реакцію за відсутності агоністу або часткового агоністу.

Хімічна група, частина або радикал:

Термін «C₁₋₆ ацил» стосується C₁₋₆ алкільного радикалу, приєднаного безпосередньо до атому вуглецю карбонільної групи, де визначення алкілу таке, як представлено нижче; деякі приклади включають, але не обмежені ними, ацетил, пропіоніл, н-бутаноїл, ізо-бутаноїл, втор-бутаноїл, трет-бутаноїл (також позначений як півалоїл), пентаноїл і подібні.

Термін «C₁₋₆ ацилокси» стосується ацильного радикалу, приєднаного безпосередньо до атому кисню [-OC(=O)-C₁₋₆ алкіл], де ацил має таке ж визначення, як представлено вище; деякі приклади включають, але не обмежені ними, ацетилокси [-O(=O)CH₃], пропіонілокси, бутаноїлокси, ізо-бутаноїлокси, втор-бутаноїлокси, трет-бутаноїлокси і подібні.

Термін «C₁₋₆ ацил сульфонамід» стосується C₁₋₆ ацилу, приєднаного безпосередньо до атому азоту сульфонамиду, де визначення C₁₋₆ ацилу і сульфонамиду такі ж, як описані вище і нижче, і C₁₋₆ ацилсульфонамід може бути представлений наступною формулою:



Деякі варіанти відповідно до даного винаходу включають ацилсульфонамід у вигляді C₁₋₅ ацилсульфонамиду, деякі варіанти включають C₁₋₄ ацилсульфонамід, деякі варіанти включають C₁₋₃ ацилсульфонамід, і деякі варіанти включають C₁₋₂ ацилсульфонамід. Приклади ацилсульфонамиду включають, але не обмежені ними, ацетилсульфамоїл [-S(=O)₂NHC(=O)Me], пропіонілсульфамоїл [-S(=O)₂NHC(=O)Et], ізобутирилсульфамоїл, бутирилсульфамоїл, 2-метилбутирилсульфамоїл, 3-метилбутирилсульфамоїл, 2,2-диметилпропіонілсульфамоїл, пентаноїлсульфамоїл, 2-метилпентаноїлсульфамоїл, 3-метилпентаноїлсульфамоїл, 4-метилпентаноїлсульфамоїл і подібні.

Термін «C₂₋₆ алкеніл» стосується радикалу, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, де присутній, принаймні, один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, у деяких варіантах від 2 до 4 атомів вуглецю, у деяких варіантах від 2 до 3 атомів вуглецю, і у деяких варіантах містить 2 атома вуглецю. Термін «алкеніл» охоплює обидва E і Z ізомери. Більш того, термін «алкеніл» включає ди- і три-алкеніли. Отже, якщо присутній більше ніж один подвійний зв'язок, всі зв'язки можуть бути E або Z або суміш E і Z. Приклади алкенілу включають вініл, аліл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл, 4-гексеніл, 5-гексаніл, 2,4-гексадієніл і подібні.

Термін «C₁₋₆ алкокси» стосується алкільного радикалу, такого як визначений нижче, приєднаного безпосередньо до атому кисню (наприклад, -O-C₁₋₆ алкіл). Приклади включають метокси, етокси, н-пропокси, ізо-пропокси, н-бутокси, трет-бутокси, ізо-бутокси, втор-бутокси і подібні.

Термін «C₁₋₆ алкіл» стосується прямого або розгалуженого вуглецевого радикалу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, у деяких варіантах, від 1 до 6 атомів вуглецю, у деяких варіантах, від 1 до 4 атомів вуглецю, у деяких варіантах, від 1 до 3 атомів вуглецю, і у деяких варіантах, від 1 до 2 атомів вуглецю. Приклади алкілу включають, але не обмежені ними, метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, ізо-пентил, втор-пентил, нео-пентил, пент-3-ил, 2-метилбут-1-ил, 1,2-диметилпроп-1-ил, н-гексил, ізо-гексил, втор-гексил, нео-гексил, 1-етил-2-метилпроп-1-ил, 1,2,2-триметилпроп-1-ил, 1,1,2-триметилпроп-1-ил, 1-етил-1-метилпроп-1-ил, 1,1-диметилбут-1-ил, 1,2-диметилбут-1-ил, 2,3-диметилбут-1-ил, 2,2-диметилбут-1-ил, 1,3-диметилбут-1-ил, гекс-3-ил, 2-метилпент-1-ил, 3-метилпент-1-ил і подібні.

Термін «C₁₋₆ алкіламіно» стосується одного алкільного радикалу, приєднаного безпосередньо до аміно радикалу (-HN-C₁₋₆ алкіл), де алкільний радикал такий, як визначений вище. Деякі приклади включають, але не обмежуються ними, метиламіно (наприклад, -HNCH₃), етиламіно, н-пропіламіно, ізо-пропіламіно, н-бутиламіно, втор-

бутиламіно, ізо-бутиламіно, трет-бутиламіно і подібні.

Термін «C₁₋₆ алкілкарбоксамід» або «C₁₋₆ алкілкарбоксамідо» стосується однієї C₁₋₆ алкільної групи, приєднаної до атому азоту амідної групи, де алкіл такий, як визначений вище. C₁₋₆ алкілкарбоксамідо може бути представлений наступними формулами:



Приклади включають, але не обмежені ними, N-метилкарбоксамід, N-етилкарбоксамід, N-н-пропілкарбоксамід, N-ізо-пропілкарбоксамід, N-н-бутилкарбоксамід, N-втор-бутилкарбоксамід, N-ізо-бутилкарбоксамід, N-трет-бутилкарбоксамід і подібні.

Термін «C₁₋₃ алкілен» стосується C₁₋₃ двовалентної прямої вуглецевої групи. Приклади C₁₋₃ алкіленової групи включають -CH₂-, -CH₂CH₂- і CH₂CH₂CH₂-. Інші приклади включають =CH-, =CHCH₂-, =CHCH₂CH₂-, де ці приклади в основному стосуються «A₂», де E є C (тобто атомом вуглецю).

Термін «C₁₋₆ алкілсульфініл» стосується алкільного радикалу, приєднаного безпосередньо до сульфоксидного радикалу формули S(=O)-, де алкільний радикал такий, як визначений вище. Приклади включають, але не обмежені ними, метилсульфініл, етилсульфініл, н-пропілсульфініл, ізо-пропілсульфініл, н-бутилсульфініл, втор-бутилсульфініл, ізо-бутилсульфініл, трет-бутил і подібні.

Термін «C₁₋₆ алкілсульфонамід» стосується груп

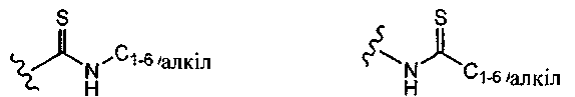


де C₁₋₆ алкіл такий, як визначений вище.

Термін «C₁₋₆ алкілсульфоніл» стосується алкільного радикалу, приєднаного до сульфонового радикалу формули -S(O)₂-, де алкільний радикал такий, як визначений вище. Приклади включають, але не обмежені ними, метилсульфоніл, етилсульфоніл, н-пропілсульфоніл, ізо-пропілсульфоніл, н-бутилсульфоніл, втор-бутилсульфоніл, ізо-бутилсульфоніл, трет-бутил і подібні.

Термін «C₁₋₆ алкілтіо» стосується алкільного радикалу, приєднаного до сульфідної формули -S-, де алкільний радикал такий, як визначений вище. Приклади включають, але не обмежені ними, метилсульфаніл (тобто CH₃S-), етилсульфаніл, н-пропілсульфаніл, ізо-пропілсульфаніл, н-бутилсульфаніл, втор-бутилсульфаніл, ізо-бутилсульфаніл, трет-бутил і подібні.

Термін «C₁₋₆ алкілтіокарбоксамід» стосується алкілу, приєднаного безпосередньо до тіокарбоксамідної групи або на атомі азоту, або на атомі вуглецю тіокарбонілу, і має наступні відповідні формули:



де C₁₋₆ алкіл такий, як визначений вище.

Термін «C₁₋₆ алкілтіоуреїл» стосується групи формули -NC(=S)NH-, де один або обидва атоми азоту незалежно заміщені однаковими або різними C₁₋₆ алкільними групами, і алкіл такий, як визначений вище. Приклади алкілтіоуреїлу включають, але не обмежені ними, CH₃NHC(S)NH-, NH₂C(S)NCH₃-, (CH₃)₂N(S)NH-, (CH₃)₂N(S)NH-, (CH₃)₂N(S)NCH₃-, CH₃CH₂NHC(S)NH-, CH₃CH₂NHC(S)NCH₃- і подібні.

Термін «C₁₋₆ алкілуреїл» стосується групи формули -NC(=O)NH-, де один або обидва атоми азоту незалежно заміщені однаковими або різними C₁₋₆ алкільними групами, і алкіл такий, як визначений вище. Приклади алкілуреїлу включають, але не обмежені ними, CH₃NHC(O)NH-, NH₂C(O)NCH₃-, (CH₃)₂N(O)NH-, (CH₃)₂N(O)NH-, (CH₃)₂N(O)NCH₃-, CH₃CH₂NHC(O)NH-, CH₃CH₂NHC(O)NCH₃- і подібні.

Термін «C₂₋₆ алкініл» стосується радикалу, що містить від 2 до 6 атомів вуглецю, де присутній, принаймні, один потрібний зв'язок вуглець-вуглець (-C≡C-), у деяких варіантах від 2 до 4 атомів вуглецю, у деяких варіантах від 2 до 3 атомів вуглецю, і у деяких варіантах містить 2 атома вуглецю (-C≡CH). Приклади C₂₋₆ алкінілу включають, але не обмежені ними, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 4-гексиніл, 5-гексиніл і подібні. Термін C₁₋₆ алкініл включає ди- і три-їни.

Термін «аміно» стосується групи -NH₂.

Термін «арил» стосується ароматичного кільцевого радикалу, що містить від 6 до 10 атомів вуглецю. Приклади включають феніл, нафтил і подібні.

Термін «арилкарбоніл» стосується арильної групи, приєднаної безпосередньо до атому вуглецю карбонільної групи, де арил такий, як визначений вище. Приклади включають фенілкарбоніл (також позначений як бензоїл), нафталін-1-карбоніл, нафталін-2-карбоніл і подібні.

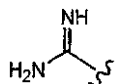
Термін «арилокси» стосується арильної групи, приєднаної безпосередньо до атому кисню [тобто арил-O-], де арил такий, як визначений вище. Приклади включають, але не обмежені ними, фенокси, нафталін-1-ілокси, нафталін-2-ілокси і подібні.

Термін «арилсульфоніл» стосується арильної групи, приєднаної безпосередньо до атому сірки сульфонільної групи [тобто -S(=O)₂-], де арил такий, як визначений вище. Приклади включають бензолсульфоніл, нафталін-1-сульфоніл, нафталін-2-сульфоніл і подібні.

Термін «C₁₋₆ алкоксикарбоніл» стосується алкоксигрупи, приєднаної безпосередньо до атому вуглецю карбонілу, і може бути представлений формулою -C(=O)O-C₁₋₆-алкіл, де C₁₋₆ алкільна група така, як визначена вище. У деяких варіантах C₁₋₆ алкоксикарбонільна група далі пов'язана з

атомом азоту, і разом з ним утворює карбаматну групу (тобто $\text{NC}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{-алкіл}$). Приклади включають, але не обмежені ними, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, ізо-пропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, втор-бутоксикарбоніл, ізо-бутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, н-пентоксикарбоніл, ізо-пентоксикарбоніл, трет-пентоксикарбоніл, нео-пентоксикарбоніл, н-гексилоксикарбоніл і подібні.

Термін «карбамімідоїл» стосується групи наступної хімічної формули:



Термін «карбоксамід» стосується групи $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$.

Термін «карбокси» або «карбоксил» стосується групи $-\text{CO}_2\text{H}$; також позначеної як група карбонової кислоти.

Термін «ціано» стосується групи CN .

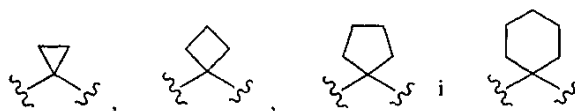
Термін « C_{3-7} циклоалкіл» стосується насиченого кільцевого радикалу, що містить від 3 до 7 атомів вуглецю; деякі варіанти містять від 3 до 6 атомів вуглецю (« C_{3-6} циклоалкіл»); деякі варіанти містять від 3 до 5 атомів вуглецю (« C_{3-5} циклоалкіл»); деякі варіанти містять від 3 до 4 атомів вуглецю (« C_{3-4} циклоалкіл»). Приклади включають циклопропіл, циклобутил, цикlopентил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і подібні.

Термін « C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-6} -алкілен» стосується C_{1-3} двовалентної прямої вуглецевої групи, пов'язаної з C_{3-7} циклоалкільною групою. Приклади включають циклопропіл метил, циклобутилметил, цикlopентилметил, циклогексилметил, 2-циклопропілетил, 2-циклобутилметил, 2-циклопентилетил і подібні.

Термін « C_{3-7} циклоалкокси» стосується циклоалкілу, такого як визначений вище, приєднаного до атому кисню (тобто $-\text{O}-\text{C}_{3-7}$ циклоалкіл). Приклади включають, але не обмежені ними, циклопропокси, циклобутокси, цикlopентокси і подібні.

Термін « C_{3-7} циклоалкоксикарбоніл» стосується C_{3-7} циклоалкоксигрупи, приєднаної безпосередньо до атому вуглецю карбонільної групи, і може бути представлений формулою $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{3-7}$ циклоалкіл, де циклоалкільна група така, як визначена вище. У деяких варіантах C_{3-7} циклоалкоксикарбонільна група пов'язана з атомом азоту і разом з ним утворює карбаматну групу (тобто $\text{NC}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{3-7}$ циклоалкіл). Приклади включають, але не обмежені ними, циклопропоксикарбоніл, циклобутоксикарбоніл, цикlopентоксикарбоніл і подібні.

Термін « C_{3-6} циклоалкілен» стосується двовалентного циклоалкільного радикалу, де циклоалкіл такий, як визначений вище, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю; деякі варіанти містять від 3 до 5 атомів вуглецю; деякі варіанти містять від 3 до 4 атомів вуглецю. У деяких варіантах дві зв'язувальні групи знаходяться на одному і тому ж атомі вуглецю, наприклад:



У деяких варіантах дві зв'язувальні групи знаходяться на різних атомах вуглецю.

Термін «ді- C_{1-6} -діалкіламіно» стосується аміно, заміщеного двома однаковими або різними C_{1-6} алкільними радикалами, де алкільний радикал такий, як визначений вище. Деякі приклади включають, але не обмежені ними, диметиламіно, метилетиламіно, діетиламіно, метилпропіламіно, метилізопропіламіно, етилпропіламіно, етилізопропіламіно, дипропіламіно, пропілізопропіламіно і подібні.

Термін «ді- C_{1-6} -алкілкарбоксамід» або «ді- C_{1-6} -алкілкарбоксамідо» стосується двох C_{1-6} алкільних радикалів, однакових або різних, приєднаних до амідної групи, де алкіл такий, як визначений вище. Ді- C_{1-6} -алкілкарбоксамідо може бути представлений наступними групами:



де C_{1-6} такий, як визначений вище. Приклади діалкілкарбоксаміду включають, але не обмежені ними, N,N -диметилкарбоксамід, N -метил- N -етилкарбоксамід, N,N -діетилкарбоксамід, N -метил- N -ізопропілкарбоксамід і подібні.

Термін «ді- C_{1-6} -алкілсульфонамід» стосується двох C_{1-6} алкільних радикалів, однакових або різних, приєднаних до сульфонамідної групи, де алкіл такий, як визначений вище. Ді- C_{1-6} -алкілсульфонамід може бути представлений наступними групами:



Приклади включають, але не обмежені ними, диметилсульфаміоїл $[-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2]$, етилметилсульфаміоїл, метансульфонілметиламіно $[-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3]$, етилметансульфоніламіно $[-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3]$ і подібні.

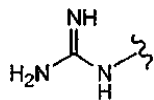
Термін «ді- C_{1-6} -алкілтіокарбоксамідо» або «ді- C_{1-6} -алкілтіокарбоксамід» стосується двох C_{1-6} алкільних радикалів, однакових або різних, приєднаних до тіоамідної групи, де алкіл такий, як визначений вище. C_{1-6} -діалкілтіокарбоксамідо може бути представлений наступними групами:



Приклади діалкілтіокарбоксаміду включають, але не обмежені ними, N,N -

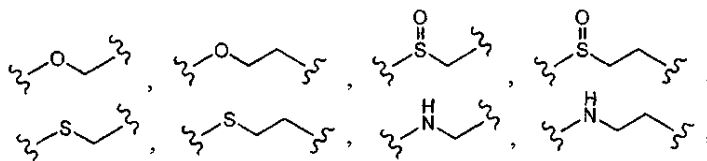
диметилтіокарбоксамід, N-метил-N-етилтіокарбоксамід і подібні.

Термін «гуанідин» стосується групи наступної хімічної формули:



Термін «C₁₋₆ галоалкокси» стосується галоалкілу, такого як визначений нижче, який безпосередньо приєднаний до атому кисню. Приклади включають, але не обмежені ними, дифторметокси, трифторметокси (OCF₃), 2,2,2-трифторетокси, пентафторетокси і подібні.

Термін «C₁₋₆ галоалкіл» стосується алкільної групи, визначеної вище, де алкіл заміщений від одного атома галогену до повного заміщення, повністю заміщений галоалкіл може бути представлений формулою C_nL_{2n+1}, де L є галогеном і «n» дорівнює 1, 2, 3, 4, 5 або 6, і де за наявності більше ніж одного атома галогену, такі атоми можуть бути однаковими або різними і вибрані з групи, яка включає F, Cl, Br і I, у деяких варіантах, галогеном є F. Приклади галоалкільних груп включають, але не обмежені ними, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлордифторметил, 2,2,2-трифторетил, пентафторетил і подібні.



і подібні.

Термін «гетероарил» стосується ароматичної кільцевої системи, яка може включати одне кільце, два конденсованих кільця або три конденсованих кільця, де, принаймні, один атом вуглецю в кільці заміщений гетероатомом, вибраним з, але не обмеженим ними, групи, що включає O, S, N і NH. Приклади гетероарильних груп включають, але не обмежені ними, піридин, бензофураніл, піразиніл, піридазиніл, піримідиніл, триазиніл, хінолін, бензоксазол, бензотіазол, 1Н-бензімідазол, ізохінолін, хіназолін, хіноксалін, пірол, індол і подібні. Інші приклади включають, але не обмежені ними, гетероарильні групи в таблиці 3, таблиці 4 і подібні.

Термін «гетероарил-C₁₋₃-алкілен» стосується гетероарилу, який безпосередньо приєднаний до алкіленової групи, де гетероарил і алкілен такі, як визначені вище. Приклади гетероарил-C₁₋₃-алкілену включають, але не обмежені ними, ізоксазол-3-ілметил, ізоксазол-4-ілметил, ізоксазол-5-ілметил, 2-ізоксазол-3-ілетил, 2-ізоксазол-4-ілетил, 2-ізоксазол-5-ілетил, [1,2,4]оксадіазол-3-ілметил, [1,2,4]оксадіазол-5-ілметил, 2-[1,2,4]оксадіазол-3-ілетил, 2-[1,2,4]оксадіазол-5-ілетил і подібні.

Термін «гетероарилкарбоніл» стосується гетероарильної групи, приєднаної безпосередньо до атому вуглецю карбонільної групи, де гетероарил такий, як визначений вище. Приклади включають

Термін «C₁₋₆ галоалкілсульфініл» стосується C₁₋₆ галоалкільного радикалу, безпосередньо приєднаного до атому сірки сульфоксидної групи формули -S(=O)-, де C₁₋₆ галоалкільний радикал такий, як визначений вище. Приклади включають, але не обмежені ними, трифторметилсульфініл, 2,2,2-трифторетилсульфініл, 2,2-дифторетилсульфініл і подібні.

Термін «C₁₋₆ галоалкілсульфоніл» стосується галоалкільного радикалу, безпосередньо приєднаного до атому сірки сульфоновної групи формули -S(=O)₂-, де галоалкіл такий, як визначений вище. Приклади включають, але не обмежені ними, трифторметилсульфоніл, 2,2,2-трифторетилсульфоніл, 2,2-дифторетилсульфоніл і подібні.

Термін «C₁₋₆ галоалкілтіо» стосується галоалкільного радикалу, безпосередньо приєднаного до атому сірки, де галоалкіл такий, як визначений вище. Приклади включають, але не обмежені ними, трифторметилтіо (тобто CF₃S-), 1,1-дифторетилтіо, 2,2,2-трифторетилтіо і подібні.

Термін «галоген» або «гало» стосується фтору, хлору, броду або йоду.

Термін «C₁₋₃ гетероалкілен» стосується алкілену, пов'язаного з гетероатомом, вибраним з -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂- і -NH-. Деякі характерні приклади включають, але не обмежені ними, групи наступних формул:

[1,2,4]оксадіазол-3-карбоніл, [1,2,4]оксадіазол-5-карбоніл, ізоксазол-3-карбоніл, ізоксазол-4-карбоніл, ізоксазол-5-карбоніл, фуран-2-карбоніл, фуран-3-карбоніл, фуран-4-карбоніл, фуран-5-карбоніл, тіофен-2-карбоніл, тіофен-3-карбоніл, піридин-2-карбоніл, піридин-3-карбоніл, піридин-4-карбоніл і подібні.

Термін «гетероарилокси» стосується гетероарильної групи, приєднаної безпосередньо до атому кисню [тобто гетероарил-O-], де гетероарил такий, як визначений вище. Приклади включають, але не обмежені ними, [1,2,4]оксадіазол-3-ілокси, [1,2,4]оксадіазол-5-ілокси, ізоксазол-3-ілокси, ізоксазол-4-ілокси, ізоксазол-5-ілокси, фуран-2-ілокси, фуран-3-ілокси, тіофен-2-ілокси, тіофен-3-ілокси, піридин-2-ілокси, піридин-3-ілокси, піридин-4-ілокси і подібні.

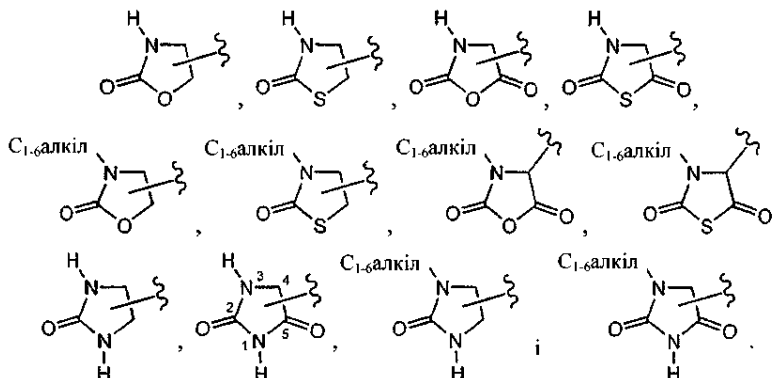
Термін «гетероарилсульфоніл» стосується гетероарильної групи, приєднаної безпосередньо до атому сірки сульфонільної групи [тобто -S(=O)₂-], де гетероарил такий, як визначений вище. Приклади включають, але не обмежені ними, [1,2,4]оксадіазол-3-сульфоніл, [1,2,4]оксадіазол-5-сульфоніл, ізоксазол-3-сульфоніл, ізоксазол-4-сульфоніл, ізоксазол-5-сульфоніл, фуран-2-сульфоніл, фуран-3-сульфоніл, тіофен-2-сульфоніл, тіофен-3-сульфоніл, піридин-2-

сульфоніл, піридин-3-сульфоніл, піридин-4-сульфоніл і подібні.

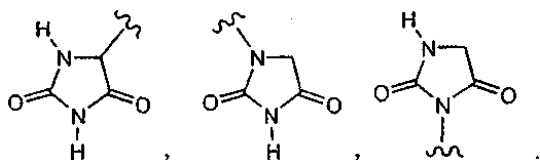
Термін «гетероцикл» стосується не ароматичного вуглецевого кільця (тобто циклоалкілу або циклоалкенілу, такого як визначений вище), де один, два або три атоми вуглецю в кільці заміщені гетероатомом, вибраним з, але не обмеженим ними, групи, що включає O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂- і NH-, і атоми вуглецю в кільці необов'язково заміщені оксо або тіооксо, таким чином утворюючи

карбонільну або тіокарбонільну групи, відповідно. Гетероциклічна група може бути 3-, 4-, 5-, 6- або 7-членним кільцем. Приклади гетероциклічної групи включають, але не обмежені ними, азиридин-1-іл, азиридин-2-іл, азетидин-1-іл, азетидин-2-іл, азетидин-3-іл, піперидин-1-іл, піперидин-4-іл, морфолін-4-іл, піперзин-1-іл, піперзин-4-іл, піролідин-1-іл, піролідин-3-іл, [1,3]-діоксолан-2-іл і подібні. Додаткові приклади гетероциклічних груп показані нижче в таблиці 2:

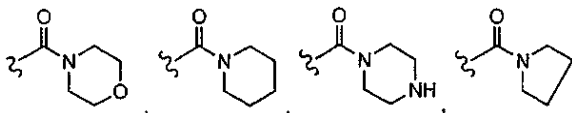
ТАБЛИЦЯ 2



Зрозуміло, що будь-яка з показаних тут гетероциклічних груп може бути пов'язана на будь-якому атомі вуглецю кільця або атомі азоту кільця, наскільки це дозволяє відповідна формула, якщо не вказано інакше. Наприклад, 2,5-діоксоімідазолідинільна група може бути пов'язана на атомі вуглецю в кільці або на будь-якому з двох атомів азоту в кільці з одержанням наступних формул, відповідно:

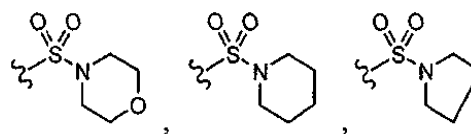


Термін «гетероциклокарбоксамід» або «гетероциклокарбоксамідо» стосується гетероциклічної групи, такої як визначена вище, яка має, принаймні, один атом азоту в кільці, і атом азоту кільця пов'язаний безпосередньо з атомом вуглецю карбонільної групи з утворенням амідів. Приклади включають, але не обмежені ними,



і подібні.

Термін «гетероциклосульфоніл» стосується гетероциклічної групи, такої як визначена вище, яка має, принаймні, один атом азоту в кільці, і атом азоту кільця пов'язаний безпосередньо з атомом сірки -S(=O)₂-групи з утворенням сульфонамідної групи. Приклади включають, але не обмежені ними,



і подібні.

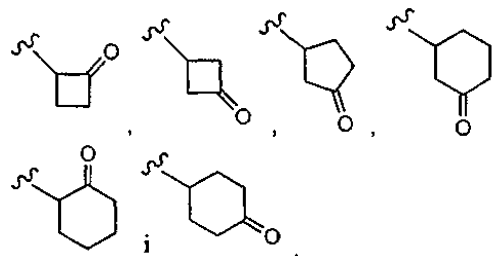
Термін «гідроксил» стосується групи -OH.

Термін «гідроксиламіно» стосується групи -NHOH.

Термін «нітро» стосується групи -NO₂.

Термін «оксо» в основному стосується атома кисню з подвійним зв'язком; звичайно «оксо» є замісником для атома вуглецю і разом з ним утворює карбонільну групу.

Термін «C₃₋₆ оксоциклоалкіл» стосується C₃₋₆ циклоалкілу, такого як визначений вище, де 1 або 2 атоми вуглецю кільця заміщені оксогрупою з утворенням карбонільної групи. Приклади оксоциклоалкільних груп включають, але не обмежені ними, 2-оксоциклобутил, 3-оксоциклобутил, 3-оксоциклопентил, 3-оксоциклогексил, 2-оксоциклогексил, 4-оксоциклогексил і подібні, і представлені наступними структурами, відповідно:



Термін «фенокси» стосується групи C₆H₅O-.

Термін «феніл» стосується групи C_6H_5- .

Термін «сульфонамід» стосується групи -
S(=O)₂NH₂.

Термін «сульфонова кислота» стосується групи $-\text{SO}_3\text{H}$.

Термін «тіол» стосується групи -SH.

КОМПОЗИЦІЯ означає матеріал, що містить, принаймні, дві сполуки або два компоненти; наприклад, і без обмежень, фармацевтична композиція являє собою композицію, яка містить сполуку відповідно до даного винаходу і фармацевтично прийнятний носій.

ЕФЕКТИВНІСТЬ СПОЛУКИ означає міру здатності сполуки інгібувати або стимулювати функції рецептора, в протилежність спорідненості зв'язування рецептора.

КОНТАКТ або КОНТАКТУВАННЯ означає поєднання вказаних груп разом, в *in vitro* системі або *in vivo* системі. Таким чином, «контактування» рецептора RUP3 зі сполукою відповідно до даного винаходу включає введення сполуки відповідно до даного винаходу пацієнту, наприклад, людині, що має рецептор RUP3, а також, наприклад, введення сполуки відповідно до даного винаходу в зразок, що містить клітинний або більш очищений препарат, який містить рецептор RUP3.

Фраза ЗА НЕОБХІДНОСТІ ЛІКУВАННЯ стосується думки компетентної особи (наприклад, терапевта, няні, медичної сестри і т.д., якщо термін стосується людини; ветеринара, якщо термін стосується тварини, включаючи ссавців, які відрізняються від людини), що пацієнту або тварині потрібне лікування, або він отримує користь від лікування. Ця думка вноситься на основі множини факторів, які знаходяться в сфері дослідження компетентної особи, але повинна включати знання того, що пацієнт хворий, або може захворіти, внаслідок захворювання, стану або розладу, який може бутивилікуваний сполуками відповідно до даного винаходу. Термін «лікування» також є альтернативним «профілактиці». Таким чином, загалом, фраза «за необхідності лікування» стосується думки компетентної особи про те, що пацієнт вже хворий, отже, сполуки відповідно до даного винаходу застосовуються при полегшенні інгібування або поліпшення захворювання, стану або розладів. Більш того, фраза також відноситься, альтернативно, до думки компетентної особи про те, що пацієнт стане хворим. В даному контексті сполуки відповідно до даного винаходу застосовують для захисту або профілактики.

ПАЦІЄНТ в даному описі стосується будь-якої тварини, включаючи ссавців, переважно мишей, щурів, інших гризунів, кроликів, собак, кішок, свиней, худоби, овець, коней або приматів, і найбільш переважно. людини.

ІНГІБУВАТИ або ІНГІБУВАННЯ відносно терміну «реакція» означає те, що реакція знижується або запобігається у присутності сполуки в протилежність відсутності сполуки.

ЗВОРОТНІ АГОНІСТИ стосуються груп, які зв'язують ендогенну форму рецептора або конструктивно активовану форму рецептора, і які ініціюють основну внутрішньоклітинну реакцію, ініційовану активною формою рецептора, нижче

нормального основного рівня активності, який спостерігається за відсутності агоністів або часткових агоністів, або знижують зв'язування ГТФ з мембранами. Переважно, основна внутрішньоклітинна реакція інгібується у присутності зворотного агоністу на, принаймні, 30%, переважно, на, принаймні, 50%, і найбільш переважно на, принаймні, 75%, у порівнянні з основною реакцією за відсутності зворотного агоністу.

ЛІГАНД означає ендogenous, існуючу в природі молекулу, специфічну для ендogenous, існуючого в природі рецептора.

В даному описі терміни МОДУЛЮВАТИ або МОДУЛЮВАННЯ стосуються підвищення або пониження кількості, якості, реакції або ефекту певної активності, функції або молекул.

ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ означає композицію, що містить, принаймні, один активний інгредієнт, де композиція підлягає дослідженню на певний ефективний результат у ссавців (наприклад, без обмеження, у людини). Фахівець в даній галузі техніки зрозуміє і братиме до уваги методики, придатні для визначення того, чи дає активний інгредієнт бажаний ефективний результат на основі вимог фахівця.

ТЕРАПЕВТИЧНО ЕФЕКТИВНА КІЛЬКІСТЬ стосується кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, яке викликає біологічну або медичну реакцію в тканині, системі, тварині, пацієнтові або людині, яка оцінюється дослідником, ветеринаром, лікарем або іншим клініцистом, яка включає одне або більше з:

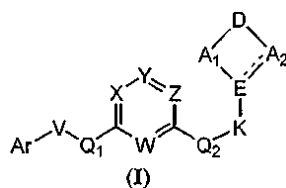
(1) профілактики захворювання; наприклад, профілактики захворювання, стану або розладів у пацієнта, який може бути схильний до захворювання, стану або розладу, але ще не відчуває або демонструє патологію або симптоматику захворювання.

(2) інгібування захворювання; наприклад, інгібування захворювання, стану або розладів у пацієнта, який відчуває або демонструє патологію або симптоматику захворювання, стану або розладів (тобто зупинки подальшого розвитку патології і/або симптоматики). і

(3) полегшення захворювання; наприклад, полегшення захворювання, стану або розладів у пацієнта, який відчуває або демонструє патологію або симптоматику захворювання, стану або розладів (тобто зворотна зміна патології і/або симптоматики).

Сполуки відповідно до даного винаходу

В одному аспекті даний винахід охоплює певні заміщені похідні арилу і гетероарилу, показані формулою (I):



або їх фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрати або N-оксид; де Ar, V, Q₁, Q₂, K, E, ---,

A₁, A₂, D, W, X, Y і Z такі, як описані в даному описі, вище і нижче.

Зрозуміло, що певні характеристики даного винаходу які, для ясності, описані в контексті окремих варіантів, також можуть бути представлені в поєднанні в одному варіанті. Навпаки, різні характеристики даного винаходу які, скорочено, описані в контексті одного варіанту, також можуть бути представлені окремо або в будь-який відповідній субкомбінації.

В даному описі термін «заміщений» означає що, принаймні, один атом водню хімічної групи заміщений не водневим замісником або групою, не водневий замісник або група може бути одновалентною або двовалентною. Якщо заміщувальна група є двовалентною, тоді зрозуміло, що ця група далі заміщена іншим замісником або групою. Якщо хімічна група позначена як «заміщена», вона може бути заміщена аж до повної валентності; наприклад, метильна група може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками, метиленова група може бути заміщена 1 або 2 замісниками, фенільна група може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, нафтильна група може бути заміщена 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7 замісниками, і так далі. Так само фраза «заміщена одним або більше замісниками» стосується заміщення групи від одного замісника аж до повного числа замісників, фізично допустимих в даній групі. Далі, якщо група заміщена більше ніж однією групою, вони можуть бути ідентичними або вони можуть бути різними.

Зрозуміло, що якщо група позначена як заміщена, ця група вказується в безпосередньо попередньому списку варіантів. Наприклад, якщо C₁₋₆ алкільна група заміщена замісником, вибраним з іншого C₁₋₆ алкілу та іншими замісниками, наступна далі фраза «де C₁₋₆ алкіл далі необов'язково заміщений» стосується безпосередньо попереднього C₁₋₆ алкільного замісника, в протилежність оригінальній C₁₋₆ алкільній групі; Таким чином, що оригінальний C₁₋₆ алкіл може бути заміщений іншим C₁₋₆ алкілом, який сам далі необов'язково заміщений.

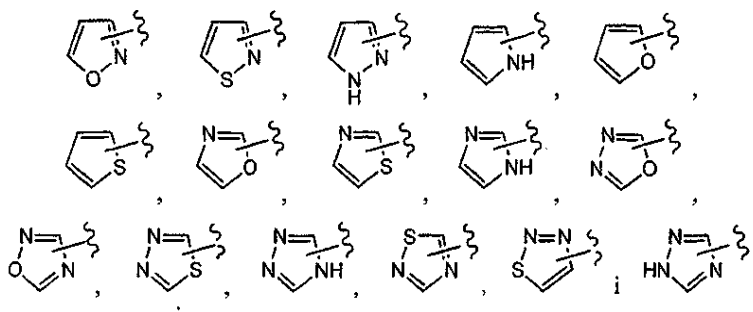
Повинно бути зрозумілим і прийнято до уваги, що сполуки відповідно до даного винаходу можуть мати один або більше хіральних центрів, і тому можуть існувати у вигляді енантіомерів і/або діастереомерів. Мається на увазі, що даний винахід охоплює всі такі енантіомери, діастереомери і їх суміші; включаючи, але не обмежуючись ними, рацемати. Отже, деякі варіанти відповідно до даного винаходу стосуються сполук формули (I) і формул, вказаних в даному описі, які стосуються R енантіомерів. Далі, деякі варіанти відповідно до даного винаходу стосуються сполук формули (I) і формул, вказаних в даному винаході, які стосуються S енантіомерів. Якщо присутній більше ніж один хіральний центр, наприклад, два хіральних центри, тоді деякі варіанти даного винаходу включають сполуки, які є RS або SR енантіомерами. В інших варіантах, сполуки відповідно до даного винаходу є RR або SS енантіомерами. Зрозуміло, що сполуки формули (I) і формули, вказані в даному винаході, представляють всі окремі енантіомери і їх суміші, якщо не вказано або не показано інакше.

Сполуки відповідно до даного винаходу також можуть включати таутомерні форми, такі як кетонольні таутомери, і подібні. Таутомерні форми можуть бути в рівновазі або просторово замкнені в одну форму відповідним заміщенням. Зрозуміло, що різні таутомерні форми включені в об'єм сполук даного винаходу.

Сполуки відповідно до даного винаходу також можуть включати всі ізотопи атомів, присутніх в проміжних і/або кінцевих сполуках. Ізотопи включають атоми, які мають однакове атомне число, але різне масове число. Наприклад, ізотопи водню включають дейтерій і тритій.

У деяких варіантах гетероарил стосується 5-членних гетероарильних груп. У деяких варіантах гетероарил стосується ароматичних кілець, що містять гетероатом, вибраних з групи, яка включає наступні формули:

ТАБЛИЦЯ 3

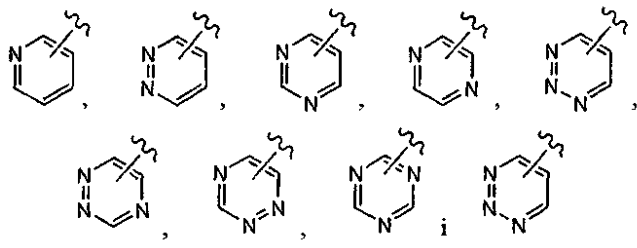


де 5-членний гетероарил пов'язаний в будь-якому доступному положенні кільця, наприклад, імідазолільне кільце може бути пов'язане на одному з атомів азоту кільця (тобто імідазол-1-ільна група) або на одному з атомів вуглецю кільця (тоб-

то імідазол-2-ільна, імідазол-4-ільна або імідазол-5-ільна групи).

У деяких варіантах гетероарил стосується 6-членних ароматичних кілець, що містять гетероатом, вибраних з групи, яка включає наступні формули:

ТАБЛИЦЯ 4

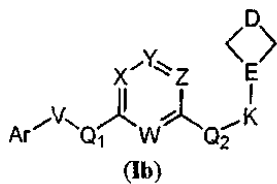


де гетероарильна група пов'язана на будь-якому атомі вуглецю кільця.

У деяких варіантах A_1 і A_2 обидва є $-\text{CH}_2-$, і кожний необов'язково заміщений одним або більше замісниками (тобто 1 або 2 замісниками для A_1 і 1 або 2 замісниками для A_2), незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси і карбокси.

У деяких варіантах даний винахід стосується сполук, в яких A_1 і A_2 обидва є $-\text{CH}_2-$ з утворенням чотирьохчленного кільця, і кожний A_1 і A_2 необов'язково заміщений від 1 до 2 метильними групами.

У деяких варіантах A_1 і A_2 обидва є $-\text{CH}_2-$, і такі варіанти можуть бути представлені формулою (Ib) як показано нижче:

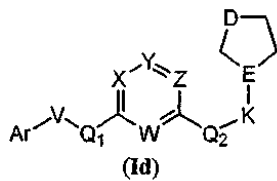


де кожна змінна у формулі (Ib) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

У деяких варіантах A_1 є $-\text{CH}_2-$ і A_2 є $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, і кожний незалежно заміщений одним або більше замісниками (тобто 1 або 2 замісники для A_1 і 1, 2, 3 або 4 замісники для A_2), незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси і карбокси.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких A_1 є $-\text{CH}_2-$ і A_2 є $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ з утворенням п'ятичленного кільця, і A_1 необов'язково заміщений 1 або 2 метильними групами, і A_2 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 метильними групами.

У деяких варіантах A_1 є $-\text{CH}_2-$ і A_2 є $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, і такі варіанти можуть бути представлені формулою (Id) як показано нижче:

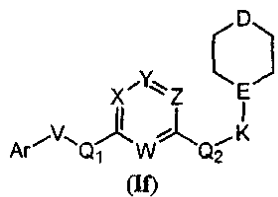


де кожна змінна у формулі (Id) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

У деяких варіантах A_1 і A_2 обидва є $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, і кожний незалежно заміщений одним або більше замісниками (тобто 1, 2, 3 або 4 замісники для A_1 і 1, 2, 3 або 4 замісниками для A_2), незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси і карбокси.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких A_1 і A_2 обидва є $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ з утворенням шестичленного кільця, і кожний з A_1 і A_2 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 метильними групами.

У деяких варіантах A_1 і A_2 обидва є $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, і такі варіанти можуть бути представлені формулою (If) як показано нижче:

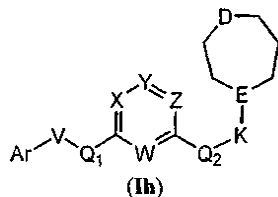


де кожна змінна у формулі (If) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

У деяких варіантах A_1 є $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ і A_2 є $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, і кожний незалежно заміщений одним або більше замісниками (тобто 1, 2, 3 або 4 замісники для A_1 і 1, 2, 3, 4, 5 або 6 замісників для A_2), незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси і карбокси.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких A_1 є $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ і A_2 є $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ з утворенням семичленного кільця, і кожний A_1 і A_2 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 метильними групами.

У деяких варіантах A_1 є $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ і A_2 є $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, і такі варіанти можуть бути представлені формулою (Ih) як показано нижче:

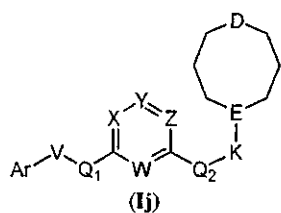


де кожна змінна у формулі (Ih) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

У деяких варіантах A_1 і A_2 обидва є $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, і кожний незалежно заміщений одним або більше замісниками (тобто 1, 2, 3, 4, 5 або 6 замісників для A_1 і 1, 2, 3, 4, 5 або 6 замісників для A_2), незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси і карбокси.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких A_1 і A_2 обидва є $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ з утворенням восьмичленного кільця, і кожний з A_1 і A_2 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 метильними групами.

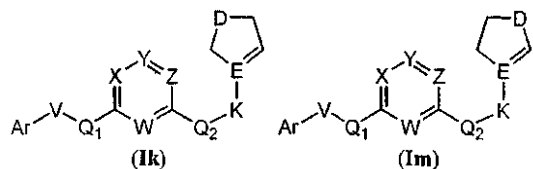
У деяких варіантах A_1 і A_2 обидва є $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, і такі варіанти можуть бути представлені формулою (Ij) як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (Ij) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких A_1 є $-\text{CH}_2-$ і A_2 є $=\text{CHCH}_2-$; або A_1 є $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ і A_2 є $=\text{CH}-$; і кожний A_1 і A_2 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 метильними групами, наскільки це допустиме.

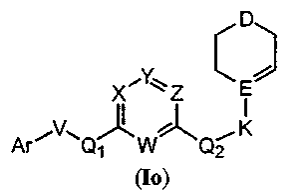
У деяких варіантах A_1 є $-\text{CH}_2-$ і A_2 є $=\text{CHCH}_2-$; або A_1 є $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ і A_2 є $=\text{CH}-$; і такі варіанти можуть бути представлені формулами (Ik) і (Im), відповідно, як показано нижче:



де кожна змінна у формулах (Ik) і (Im) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких A_1 є $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ і A_2 є $=\text{CHCH}_2-$; і кожний A_1 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 метильними групами і A_2 необов'язково заміщений 1, 2 або 3 метильними групами.

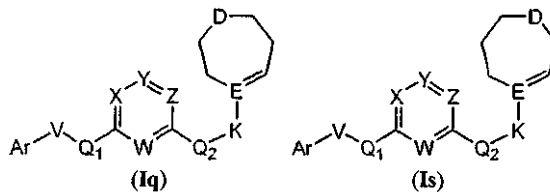
У деяких варіантах A_1 є $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ і A_2 є $=\text{CHCH}_2-$, і такі варіанти можуть бути представлені формулою (Io), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (Io) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких A_1 є $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ і A_2 є $=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$; або A_1 є $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ і A_2 є $=\text{CHCH}_2-$; і кожний A_1 і A_2 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 метильними групами.

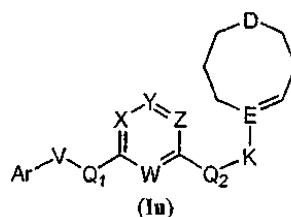
У деяких варіантах A_1 є $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ і A_2 є $=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$; або A_1 є $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ і A_2 є $=\text{CHCH}_2-$; і такі варіанти можуть бути представлені формулами (Iq) і (Is), відповідно, як показано нижче:



де кожна змінна у формулах (Iq) і (Is) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких A_1 є $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ і A_2 є $=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$; і кожний A_1 і A_2 необов'язково заміщений 1, 2 або 3 метильними групами.

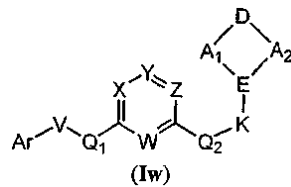
У деяких варіантах A_1 є $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ і A_2 є $=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$, і такі варіанти можуть бути представлені формулою (Iu), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (Iu) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких $---$ є одинарним зв'язком.

У деяких варіантах сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути представлені формулою (Iw), як показано нижче:

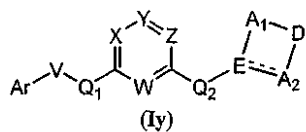


де кожна змінна у формулі (Iw) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких $---$ є подвійним зв'язком. Зрозуміло, що якщо $---$ є подвійним зв'язком, то E є C (тобто атомом вуглецю) і E не є N (тобто атомом азоту).

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких K відсутній.

У деяких варіантах сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути представлені формулою (Iy), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (Iy) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

У деяких варіантах К є C_{3-6} циклоалкіленом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси, карбокси, ціано і галоген.

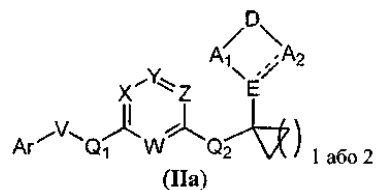
Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких К є C_{3-6} циклоалкіленом.

У деяких варіантах К вибирають з групи, яка включає циклопропілен, циклобутилен, циклопентил і циклогексил.

У деяких варіантах К є циклобутиленом.

У деяких варіантах К є циклопропіленом.

У деяких варіантах сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути представлені формулою (IIa), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (IIa) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких К є C_{1-3} алкіленовою групою, кожна з яких необов'язково заміщена одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси, карбокси, ціано і галоген.

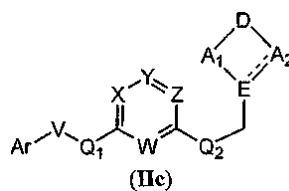
Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких К є C_{1-3} алкіленом, необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси, карбокси, ціано і галоген.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких К є $-CH_2CH_2-$, необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси, карбокси, ціано і галоген.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких К є $-CH_2-$, необов'язково заміщеним 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси, карбокси, ціано і галоген.

У деяких варіантах К є $-CH_2-$.

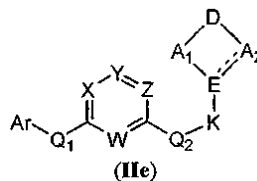
У деяких варіантах сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути представлені формулою (IIc), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (IIc) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких V відсутній.

У деяких варіантах сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути представлені формулою (Ile), як показано нижче:



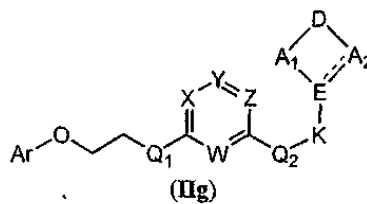
де кожна змінна у формулі (Ile) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

У деяких варіантах V є C_{1-3} гетероалкіленом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси, карбокси, ціано, C_{1-3} галоалкіл і галоген.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких V є C_{1-3} гетероалкіленом, необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси, карбокси, ціано, C_{1-3} галоалкіл і галоген.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких V є $-OCH_2CH_2-$, необов'язково заміщеним 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси, карбокси, ціано, C_{1-3} галоалкіл і галоген.

У деяких варіантах V є $-OCH_2CH_2-$, і такі варіанти можуть бути представлені формулою (IIg), як показано нижче:



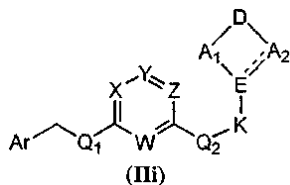
де кожна змінна у формулі (IIg) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

У деяких варіантах V є C_{1-3} алкіленом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси, карбокси, ціано, C_{1-3} галоалкіл і галоген.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких V є C_{1-3} алкіленом, необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси, карбокси, ціано, C_{1-3} галоалкіл і галоген.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких V є $-\text{CH}_2-$, необов'язково заміщеним 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-3} алкіл, C_{1-6} алкокси, карбокси, ціано, C_{1-3} галоалкіл і галоген.

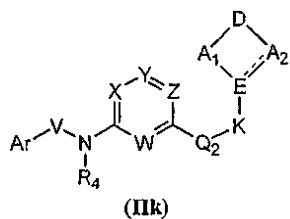
У деяких варіантах V є $-\text{CH}_2-$, і такі варіанти можуть бути представлені формулою (Ili), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (Ili) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких $\text{Q}_1 \in \text{NR}_4$.

У деяких варіантах $\text{Q}_1 \in \text{NR}_4$, і такі варіанти можуть бути представлені формулою (Ilk), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (Ilk) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких $\text{R}_4 \in \text{H}$ або C_{1-6} алкілом.

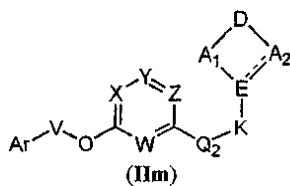
Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких $\text{R}_4 \in \text{H}$.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких $\text{R}_4 \in \text{C}_{3-7}$ циклоалкілом. У деяких варіантах $\text{R}_4 \in$ циклопропілом.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких $\text{R}_4 \in \text{C}_{1-3}$ -алкілен- C_{3-7} -циклоалкілом. У деяких варіантах $\text{R}_4 \in$ циклопропілметилом (тобто $\text{C}_3\text{H}_5\text{CH}_2-$).

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких $\text{Q}_1 \in \text{O}$.

У деяких варіантах $\text{Q}_1 \in \text{O}$, і такі варіанти можуть бути представлені формулою (IIm), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (IIm) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

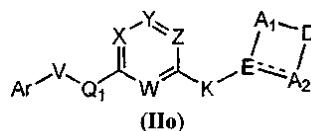
У деяких варіантах $\text{Q}_1 \in \text{S}$.

У деяких варіантах $\text{Q}_1 \in \text{S}(\text{O})$, також представленим як $-\text{S}(=\text{O})-$.

У деяких варіантах $\text{Q}_1 \in \text{S}(\text{O})_2$, також представленим як $-\text{S}(=\text{O})_2-$.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких Q_1 відсутній.

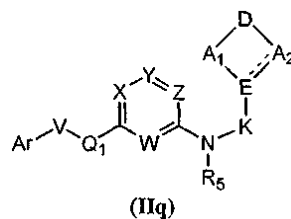
У деяких варіантах Q_1 відсутній, і такі варіанти можуть бути представлені формулою (Ilo), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (Ilo) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких $\text{Q}_2 \in \text{NR}_5$.

У деяких варіантах $\text{Q}_2 \in \text{NR}_5$, і такі варіанти можуть бути представлені формулою (Ilq), як показано нижче:



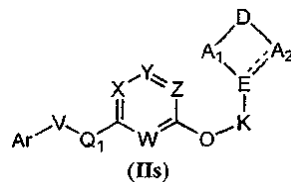
де кожна змінна у формулі (Ilq) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких $\text{R}_5 \in \text{H}$, C_{1-6} алкілом, C_{3-7} циклоалкілом або C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-3} -алкіленом.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких $\text{R}_5 \in \text{H}$.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких $\text{Q}_2 \in \text{O}$.

У деяких варіантах $\text{Q}_2 \in \text{O}$, і такі варіанти можуть бути представлені формулою (Ils), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (Ils) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

У деяких варіантах $\text{W} \in \text{N}$.

У деяких варіантах $\text{W} \in \text{CH}$.

У деяких варіантах $\text{X} \in \text{N}$.

У деяких варіантах $\text{X} \in \text{CR}_6$.

У деяких варіантах $\text{Y} \in \text{N}$.

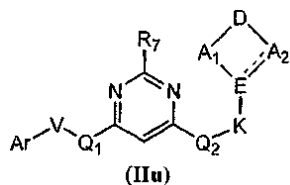
У деяких варіантах $\text{Y} \in \text{CR}_7$.

У деяких варіантах $\text{Z} \in \text{N}$.

У деяких варіантах $\text{Z} \in \text{CR}_8$.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких W є CH; X є N або N-оксидом; Y є CR₇; і Z є N або N-оксидом.

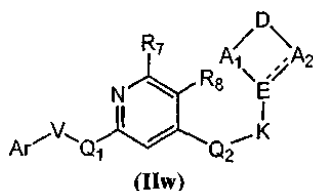
У деяких варіантах W є CH; X є N; Y є CR₇; і Z є N; і такі варіанти можуть бути представлені формулою (IIu), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (IIu) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких W є CH; X є N або N-оксидом; Y є CR₇; і Z є CR₈.

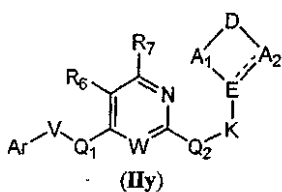
У деяких варіантах W є CH; X є N; Y є CR₇; і Z є CR₈; і такі варіанти можуть бути представлені формулою (IIw), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (IIw) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких W є CH; X є CR₆; Y є CR₇; і Z є N або N-оксидом.

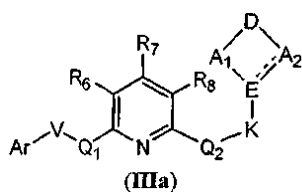
У деяких варіантах W є CH; X є CR₆; Y є CR₇; і Z є N; і такі варіанти можуть бути представлені формулою (IIy), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (IIy) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких W є N або N-оксидом; X є CR₆; Y є CR₇; і Z є CR₈.

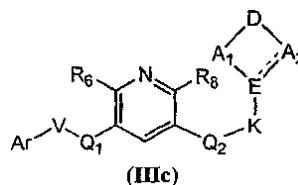
У деяких варіантах W є N; X є CR₆; Y є CR₇; і Z є CR₈; і такі варіанти можуть бути представлені формулою (IIIa), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (IIIa) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких W є CH; X є CR₆; Y є N або N-оксидом; і Z є CR₈.

У деяких варіантах W є CH; X є CR₆; Y є N; і Z є CR₈; і такі варіанти можуть бути представлені формулою (IIIc), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (IIIc) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R₆ вибирають з групи, яка включає H, C₁₋₆ алкіл і галоген.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R₆ є H.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R₇ вибирають з групи, яка включає H, C₁₋₆ алкіл і галоген.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R₇ є H.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R₈ вибирають з групи, яка включає H, C₁₋₆ алкіл і галоген.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R₈ є H.

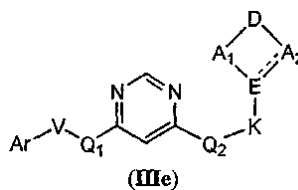
У деяких варіантах X є CH.

У деяких варіантах Y є CH.

У деяких варіантах Z є CH.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких W і Y обидва є CH, і X і Z обидва є N.

У деяких варіантах W і Y обидва є CH, і X і Z обидва є N; і такі варіанти можуть бути представлені формулою (IIIe), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (IIIe) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких E є N.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких E є C (тобто атомом вуглецю).

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких E є CR₃.

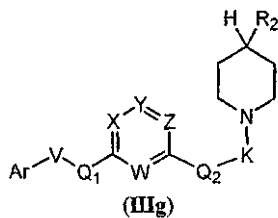
Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких E є CH.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких D є CR₁R₂.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких D є NR₂.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких E є N і D є CR₁R₂. У деяких варіантах R₁ є H.

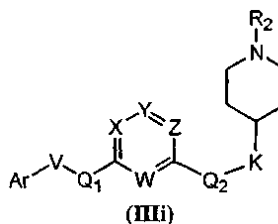
Деякі варіанти даного винаходу можуть бути представлені формулою (IIIg), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (IIIg) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких E є CR₃ і D є NR₂.

Деякі варіанти даного винаходу можуть бути представлені формулою (IIIi), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (IIIi) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R₂ вибирають з групи, яка включає C₁₋₆ алкіл, арил, арилокси, гетероарил і гетероарилокси; де R₂ необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіламіно, аміно, ді-C₁₋₆-алкіламіно, C₁₋₆ алкоксикарбоніл, карбокси, галоген і гетероарил, і де C₁₋₆ алкіл далі необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C₁₋₆ алкіламіно, ді-C₁₋₆-алкіламіно, C₃₋₆ циклоалкіл і галоген.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R₂ є C₁₋₆ алкілом, необов'язково заміщеним C₁₋₆ алкоксикарбонілом або карбокси.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R₂ є етоксикарбонілметилом (тобто -CH₂CO₂Et) або карбоксиметилом (тобто -CH₂CO₂H).

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R₂ є арилом, необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C₁₋₆ алкокси і C₁₋₆ алкіл.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R₂ є 4-ізопропілфенілом, 4-ізобутилфенілом або 4-ізопропоксифенілом.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R₂ є арилокси, необов'язково заміщеним 1, 2, 3, 4 або 5 атомами галогену.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R₂ є 3-фторфенокси.

У деяких варіантах R₂ є 5-членним гетероарилом, наприклад, але не обмежуючись ними, групами показаними в таблиці 3, необов'язково заміщеними від 1 до 4 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C₁₋₆ ацил, C₁₋₆ ацилокси, C₁₋₆ алкеніл, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіламіно, C₁₋₆ алкіл карбоксамід, C₂₋₆ алкініл, C₁₋₆ алкілсульфонамід, C₁₋₆ алкілсульфініл, C₁₋₆ алкілсульфоніл, C₁₋₆ алкілтіо, C₁₋₆ алкілтіокарбоксамід, C₁₋₆ алкілтіоуреїл, C₁₋₆ алкілуреїл, аміно, арил, ді-C₁₋₆-алкіламіно, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, C₃₋₆ циклоалкіл, ді-C₁₋₆-алкілкарбоксамід, ді-C₁₋₆-алкілсульфонамід, ді-C₁₋₆-алкілтіокарбоксамідо, C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ галоалкіл, галоген, C₁₋₆ галоалкілсульфініл, C₁₋₆ галоалкілсульфоніл, C₁₋₆ галоалкілтіо, гетероцикл, гетероарил, гідроксил, гідроксиламіно, нітро і тіол.

У деяких варіантах E є N, D є CHR₂ і R₂ є 5-членним гетероарилом, наприклад, але не обмежуючись ними, групами показаними в таблиці 3, необов'язково заміщеними від 1 до 4 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C₁₋₆ ацил, C₁₋₆ ацилокси, C₁₋₆ алкеніл, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіламіно, C₁₋₆ алкілкарбоксамід, C₂₋₆ алкініл, C₁₋₆ алкілсульфонамід, C₁₋₆ алкілсульфініл, C₁₋₆ алкілсульфоніл, C₁₋₆ алкілтіо, C₁₋₆ алкілтіокарбоксамід, C₁₋₆ алкілтіоуреїл, C₁₋₆ алкілуреїл, аміно, арил, ді-C₁₋₆-алкіламіно, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, C₃₋₆ циклоалкіл, ді-C₁₋₆-алкілкарбоксамід, ді-C₁₋₆-алкілсульфонамід, ді-C₁₋₆-алкілтіокарбоксамідо, C₁₋₆ галоалкокси, C₁₋₆ галоалкіл, галоген, C₁₋₆ галоалкілсульфініл, C₁₋₆ галоалкілсульфоніл, C₁₋₆ галоалкілтіо, гетероцикл, гетероарил, гідроксил, гідроксиламіно, нітро і тіол.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R₂ є гетероарилом, необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C₁₋₆ алкіл і гетероарил, і де C₁₋₆ алкіл необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C₁₋₆ алкіламіно, ді-C₁₋₆-алкіламіно і C₃₋₆ циклоалкіл.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R₂ є 3-ізопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-ілом, 3-ізобутил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілом, 3-диметиламінометил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілом, 3-циклопропілметил-[1,2,4]оксадіазол-5-ілом або піридин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-ілом.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R₂ є гетероарилокси, необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₆ алкокси.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R₂ є 5-ізопропоксипіридин-2-ілокси.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R₂ є арилом, арилкарбонілом, C₁₋₆ алкоксикарбонілом, C₃₋₇ циклоалкоксикарбонілом, гетероарилом і гетероарилкарбонілом; де кожний R₂ необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C₁₋₆ ацил, C₁₋₆ ацилокси, C₁₋₆ алкеніл, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкіламіно, C₁₋₆ алкілкарбоксамід, C₂₋₆ алкініл, C₁₋₆ алкілсульфонамід, C₁₋₆

алкілсульфініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, C_{1-6} алкілтіо, C_{1-6} алкілтіокарбоксамід, C_{1-6} алкілтіоуреїл, C_{1-6} алкілуреїл, аміно, арил, ді- C_{1-6} -алкіламіно, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамід, карбокси, ціано, C_{3-6} циклоалкіл, ді- C_{1-6} -алкілкарбоксамід, ді- C_{1-6} -алкілсульфонамід, ді- C_{1-6} -алкілтіокарбоксамід, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} галоалкіл, галоген, C_{1-6} галоалкілсульфініл, C_{1-6} галоалкілсульфоніл, C_{1-6} галоалкілтіо, гетероцикл, гетероарил, гідроксил, гідроксиламіно, нітро і тіол.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_2 є арилом, арилкарбонілом, C_{1-6} алкоксикарбонілом, C_{3-7} циклоалкоксикарбонілом, гетероарилом і гетероарилкарбонілом; де кожний R_2 необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} ацил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкілкарбоксамід, C_{1-6} алкілсульфоніл, ді- C_{1-6} -алкіламіно, карбоксамід, карбокси, ціано, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} галоалкіл, галоген, C_{1-6} галоалкілсульфоніл, гетероцикл і гідроксил.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_2 вибирають з групи, яка включає H, C_{1-6} алкіл, арил, арилкарбоніл, C_{1-6} алкоксикарбоніл, C_{3-7} циклоалкоксикарбоніл, гетероарил, гетероарил- C_{1-3} -алкілен, гетероарилкарбоніл і гетероарилокси, де кожний R_2 необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкоксикарбоніл, карбокси, C_{3-6} циклоалкіл і галоген.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_2 є C_{1-6} алкоксикарбонілом, C_{1-6} алкоксикарбонілом, заміщеним C_{3-6} циклоалкілом, або C_{3-7} циклоалкоксикарбонілом.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_2 є трет-бутоксикарбонілом, ізобутоксикарбонілом, ізопропоксикарбонілом, бутоксикарбонілом, циклопропілметоксикарбонілом, 3-метилбутоксикарбонілом, циклобутоксикарбонілом або 1-етилпропоксикарбонілом.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_2 є гетероарилкарбонілом, необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл і галоген.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_2 вибирають з групи, яка включає 5-бутилпіридин-2-карбоніл, 6-хлорпіридин-2-карбоніл, 6-бромпіридин-2-карбоніл, 6-метилпіридин-2-карбоніл, 6-фторпіридин-2-карбоніл, піридин-2-карбоніл, 5-бромпіридин-3-карбоніл, 5-метилпіридин-3-карбоніл і 5,6-дихлорпіридин-3-карбоніл.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_2 є гетероарилом, необов'язково заміщеним 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл і галоген.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_2 є 5-фторпіридин-2-ілом, 5-ізопропоксипіридин-2-ілом або 3-ізопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-ілом.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_2 є гетероарил- C_{1-3} -алкіленом, не-

обов'язково заміщеним 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_2 є 3-ізопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметилом або 2-(3-ізопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)етилом.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_2 є C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним C_{1-6} алкоксикарбонілом або карбоксильною групою.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_2 є етоксикарбонілметилом ($-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), карбоксиметилом ($-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2-етоксикарбонілетилом ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$) або 2-карбоксіетилом ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$).

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_2 є арилом, необов'язково заміщеним 1, 2 або 3 C_{1-6} алкоксигрупами.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_2 є 4-ізопропоксифенілом.

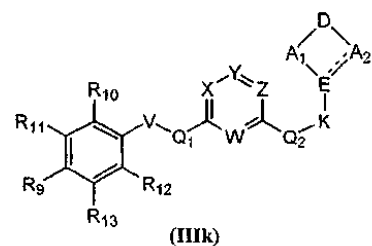
Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_2 є арилом або гетероарилом, необов'язково заміщеним R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} і R_{13} .

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_2 є фенілом, необов'язково заміщеним R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} і R_{13} .

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_2 вибирають з групи, яка включає піридиніл, 4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазоліл, хінолініл, бензотіазоліл, тієніл, 1H-піразоло[3,4-b]піридиніл, тіазоліл, 5-оксо-4,5-дигідро-1H-піразоліл, ізоксазоліл і [1,3,4]тіадіазоліл, або їх N-оксиди.

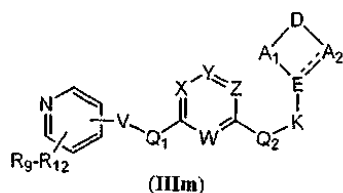
Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_2 вибирають з групи, яка включає піридин-2-іл, піридин-3-іл, піридин-4-іл, 4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-3-іл, хінолін-6-іл, бензотіазол-6-іл, тієн-2-іл, тієн-3-іл, 1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-іл, тіазол-2-іл, 5-оксо-4,5-дигідро-1H-піразол-3-іл, ізоксазол-4-іл і [1,3,4]тіадіазол-2-іл, або їх N-оксиди.

Деякі варіанти даного винаходу можуть бути представлені формулою (IIIk), як показано нижче:



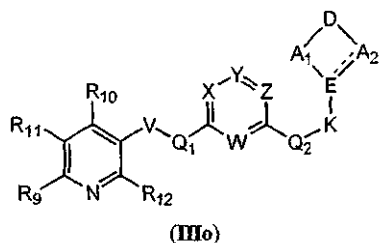
де кожна змінна у формулі (IIIk) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу можуть бути представлені формулою (IIIm), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (III m) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу можуть бути представлені формулою (III o), як показано нижче:



де кожна змінна у формулі (III o) має значення, представлене в даному описі, вище і нижче.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких $R_9 \in C_{1-6}$ ацилом, C_{1-6} ацилсульфонамідом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкілкарбоксамідом, C_{2-6} алкінілом, C_{1-6} алкілсульфонамідом, C_{1-6} алкілсульфінілом, C_{1-6} алкілсульфонілом, C_{1-6} алкілтіо, аміно, арилом, арилсульфонілом, ді- C_{1-6} -алкіламіно, карбамімідоїлом, C_{1-6} алкоксикарбонілом, карбоксамідом, карбокси, ціано, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6} циклоалкілом, ді- C_{1-6} -алкілсульфонамідом, гуанідином, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} галоалкілом, галогеном, C_{1-6} галоалкілсульфонілом, гетероарилом, гетероарилкарбонілом, гетероарилсульфонілом, гідроксилом, гетероциклом, гетероциклосулфонілом, гідроксилом, сульфонамідом і тіолом; де C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіламіно, аміно, арил, карбамімідоїл, гетероцикл необов'язково заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} алкілсульфонамід, C_{1-6} алкілсульфоніл, аміно, арил, C_{3-6} циклоалкіл, ді- C_{1-6} -алкіламіно, галоген, гетероарил, гетероцикл і гідроксил.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких $R_9 \in C_{1-6}$ алкілом, необов'язково заміщеним C_{1-6} ацилсульфонамідом. У деяких варіантах $R_9 \in$:

ацетилсульфаміометил	[тобто -
$CH_2S(=O)_2NHC(=O)CH_3$],	
пропіонілсульфаміометил	[тобто -
$CH_2S(=O)_2NHC(=O)CH_2CH_3$],	
2-ацетилсульфаміоетил	[тобто -
$CH_2CH_2S(=O)_2NHC(=O)CH_3$] або	
2-пропіонілсульфаміоетил	[тобто -
$CH_2CH_2S(=O)_2NHC(=O)CH_2CH_3$].	

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_{10} , R_{11} , R_{12} і R_{13} незалежно вибирають з групи, яка включає C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіламіно, карбокси, ціано, галоген, C_{1-6} галоалкокси, C_{1-6} галоалкілсульфоніл і гідроксил; або дві сусідніх R_{10} , R_{11} , R_{12} і R_{13} групи разом з атома-

ми, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний циклоалкіл або 5- або 6-членну гетероциклічну групу, де 5- або 6-членна група необов'язково заміщена галогеном або оксо.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких $R_9 \in C_{1-6}$ ацилом, C_{1-6} ацилсульфонамідом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкілкарбоксамідом, C_{1-6} алкілсульфонамідом, C_{1-6} алкілсульфінілом, C_{1-6} алкілсульфонілом, C_{1-6} алкілтіо, аміно, ді- C_{1-6} -алкіламіно, карбамімідоїлом, C_{1-6} алкоксикарбонілом, карбокси, ціано, C_{3-6} циклоалкокси, ді- C_{1-6} -алкілсульфонамідом, гуанідином, галогеном, C_{1-6} галоалкілсульфонілом, гетероарилом, гетероарилкарбонілом, гетероарилсульфонілом, гідроксилом, сульфонамідом і тіолом; де C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіламіно, аміно і карбамімідоїл необов'язково заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, аміно, арил, C_{3-6} циклоалкіл, гетероарил, гетероцикл і гідроксил.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких $R_9 \in C_{1-6}$ ацилом, C_{1-6} ацилсульфонамідом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкілкарбоксамідом, C_{1-6} алкілсульфонамідом, C_{1-6} алкілсульфонілом, C_{1-6} алкілтіо, аміно, карбамімідоїлом, C_{1-6} алкоксикарбонілом, карбокси, ціано, ді- C_{1-6} -алкілсульфонамідом, галогеном, C_{1-6} галоалкілсульфонілом, гетероарилом, гетероарилкарбонілом, гетероарилсульфонілом, гідроксилом і сульфонамідом; де C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіламіно і карбамімідоїл необов'язково заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілсульфоніл, аміно, гетероарил, гетероцикл і гідроксил.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_9 вибирають з групи, яка включає метансульфоніл (CH_3SO_2 -), 2-метансульфонілетил ($CH_3SO_2CH_2CH_2$ -), ацетилсульфаміол [$MeC(=O)NHS(=O)_2$ -], пропіонілсульфаміол [$EtC(=O)NHS(=O)_2$ -], етилсульфаніл (CH_3CH_2S -), ізопропілсульфаніл [$(CH_3)_2CHS$ -], етилсульфаміол ($CH_3CH_2NHSO_2$ -), метилсульфаміол (CH_3NHSO_2 -), диметилсульфаміол [$(CH_3)_2NSO_2$ -], метилсульфаміолметил [$CH_3NHSO_2CH_2$ -], сульфаміол (H_2NSO_2 -), [1,2,4]триазол-1-іл, [1,2,4]триазол-1-ілметил, 2-[1,2,4]триазол-1-ілетил, метокси (CH_3O -), 2-оксооксазолідин-4-ілметил, 1,1-діоксо-1,3,4-тіоморфолін-4-ілметил, піразол-1-іл, трифторметансульфоніл (CF_3SO_2 -), морфолін-4-сульфоніл, піридин-2-карбоніл, F, Cl, ціано, Br, карбокси, бутирил [$CH_3CH_2CH_2C(=O)$ -], пропоксикарбоніл [$CH_3CH_2CH_2OC(=O)$ -], гідрокси, пропілкарбаміол [$CH_3CH_2NHC(=O)$ -], N-гідроксикарбамімідоїл [$NH_2C(=NOH)$ -], карбамімідоїл [$NH_2C(=NH)$ -], N-етилкарбамімідоїл [$CH_3CH_2NHC(=NH)$ -] і 2-аміноетиламіно [$NH_2CH_2CH_2NH$ -].

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_{10} , R_{11} , R_{12} і R_{13} незалежно вибирають з групи, яка включає C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, карбокси і галоген; або дві сусідніх R_{10} , R_{11} , R_{12} і R_{13} групи разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-членну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену галогеном.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_{10} , R_{11} , R_{12} і R_{13} незалежно вибирають з групи, яка включає F, метокси ($\text{CH}_3\text{O}-$), метил, етил і карбокси.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_9 вибирають з групи, яка включає C_{1-6} ацилсульфонамід, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкілкарбоксамід, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} алкілсульфініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, C_{1-6} алкілтіо, аміно, ді- C_{1-6} -алкіламіно, карбамімідоїл, ціано, C_{3-6} циклоалкокси, гуанідин, C_{1-6} галоалкокси і галоген; де C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіламіно і аміно необов'язково заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, арил, C_{3-6} циклоалкіл, ді- C_{1-6} -алкіламіно, гетероарил і гетероцикл.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_9 вибирають з групи, яка включає C_{1-6} ацилсульфонамід, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкілкарбоксамід, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, C_{1-6} алкілтіо, ді- C_{1-6} -алкіламіно, ціано, C_{1-6} галоалкокси і галоген; де C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіламіно і аміно необов'язково заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, ді- C_{1-6} -алкіламіно і гетероцикл.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_9 вибирають з групи, яка включає метансульфоніл (CH_3SO_2-), ціано, F, Cl, Br, I, метил, метокси ($\text{CH}_3\text{O}-$), етиламіно ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}-$), етилсульфаніл ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}-$), ізопропілсульфаніл [$(\text{CH}_3)_2\text{CHS}-$], гідрокси, ізопропокси [$(\text{CH}_3)_2\text{CHO}-$], пропокси ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), диметиламіно [$(\text{CH}_3)_2\text{N}-$], пропіламіно ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$), ізопропіламіно [$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}-$], ацетиламіно [$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$], піперидин-1-іл, трифторметокси ($\text{CF}_3\text{O}-$), оксазол-5-іл, етиніл ($\text{HC}\equiv\text{C}-$), 3-метилбутиламіно [$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$], 2-морфолін-4-ілетиламіно, ацетилсульфамойл [$\text{MeC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2-$], пропіонілсульфамойл [$\text{EtC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2-$], тетрагідрофуран-2-ілметокси, морфолін-4-іл, 4-метилпіперазин-1-іл, бутиламіно, 2-піролідин-1-ілетокси, 2-диметиламіноетокси, 2-морфолін-4-ілетокси, морфолін-4-іламіно, 2-метоксіетиламіно і тетрагідрофуран-2-ілметиламіно.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_{10} , R_{11} , R_{12} і R_{13} незалежно вибирають з групи, яка включає C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, ціано, галоген, C_{1-6} галоалкокси і гідроксил; або дві сусідніх R_{10} , R_{11} , R_{12} і R_{13} групи разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний циклоалкіл або 5- або 6-членну гетероциклічну групу, де 5- або 6-членна група необов'язково заміщена оксо.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_{10} , R_{11} , R_{12} і R_{13} незалежно вибирають з групи, яка включає F, Cl, Br, I, гідроксил, метокси ($\text{CH}_3\text{O}-$), ціано, метил і трифторметокси.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_9 вибирають з групи, яка включає C_{1-6} ацил, C_{1-6} ацилсульфонамід, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкілкарбоксамід, C_{1-6} алкілсульфініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, C_{1-6} алкілтіо, аміно, ді- C_{1-6} -алкіламіно, карбамімідоїл, карбокси,

ціано, C_{3-6} циклоалкокси, гуанідин, C_{1-6} галоалкіл і галоген; де C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіламіно і аміно необов'язково заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, арил, C_{3-6} циклоалкіл, гетероарил і гетероцикл.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_9 вибирають з групи, яка включає C_{1-6} ацил, C_{1-6} ацилсульфонамід, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілкарбоксамід, C_{1-6} алкілсульфоніл, карбокси, C_{1-6} галоалкіл і галоген.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_9 вибирають з групи, яка включає метансульфоніл (CH_3SO_2-), метокси ($\text{CH}_3\text{O}-$), карбокси, ацетилсульфамойл [$\text{MeC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2-$], пропіонілсульфамойл [$\text{EtC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2-$], ацетиламіно [$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$], F, Cl, Br, метил і трифторметил.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_{10} , R_{11} , R_{12} і R_{13} незалежно вибирають з групи, яка включає C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл і галоген.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_{10} , R_{11} , R_{12} і R_{13} незалежно вибирають з групи, яка включає метокси ($\text{CH}_3\text{O}-$), F, Cl і Br.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_9 вибирають з групи, яка включає C_{1-6} ацилсульфонамід, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкілкарбоксамід, C_{1-6} алкілсульфініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, C_{1-6} алкілтіо, аміно, арил, арилсульфоніл, ді- C_{1-6} -алкіламіно, карбамімідоїл, карбоксамід, ціано, C_{3-6} циклоалкокси, гуанідин, C_{1-6} галоалкокси, галоген, гетероарил і гетероцикл; де C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіламіно, аміно і арил необов'язково заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} алкілсульфоніл, арил, C_{3-6} циклоалкіл, галоген, гетероарил і гетероцикл.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_9 вибирають з групи, яка включає ціано, F, Cl, Br, ацетиламіно [$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$], метокси ($\text{CH}_3\text{O}-$), метил, пропокси ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), пропіламіно ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$), ізопропіламіно [$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}-$], феніл, трет-бутил, 4-метилфеніл, етил, метилсульфаніл ($\text{CH}_3\text{S}-$), морфолін-4-іл, бензолсульфоніл, трифторметил (CF_3-), циклопропіл, карбамоїл [$\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})-$], 3,4-дифторфеніл, 4-хлорфеніл, 1-метилпіролідин-2-іл, ацетилсульфамойл [$\text{MeC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2-$], пропіонілсульфамойл [$\text{EtC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2-$] і піридин-2-іл.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_{10} , R_{11} , R_{12} і R_{13} незалежно вибирають з групи, яка включає C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкіл і галоген.

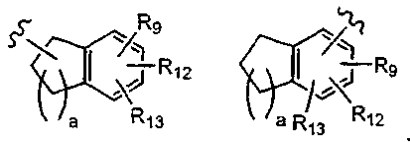
Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких R_{10} , R_{11} , R_{12} і R_{13} незалежно є метилом, F або Cl.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються сполук, в яких Ar є фенілом і дві сусідніх R_{10} , R_{11} , R_{12} і R_{13} групи разом з атомами вуглецю, з якими вони пов'язані, утворюють 5-, 6- або 7-членний циклоалкіл, 5-, 6- або 7-членний циклоалкеніл або

5-, 6- або 7-членну гетероциклічну групу, де 5-, 6- або 7-членна група необов'язково заміщена галогеном або оксо.

У деяких варіантах Ar є фенілом і разом з двома сусідніми R₁₀ і R₁₁ групами утворить 5-, 6- або 7-членний циклоалкіл, представлений в таблиці 5:

ТАБЛИЦЯ 5



де «а» дорівнює 1, 2 або 3 з одержанням 5-, 6- або 7-членного циклоалкілу, який конденсований з фенільною групою, де два атоми вуглецю кільця стосуються циклоалкільної і фенільної груп.

У деяких варіантах атоми вуглецю циклоалкілу (тобто не ароматичні атоми вуглецю кільця) в таблиці 5 заміщені 1, 2 або 3 гетероатомами, вибраними з, але не обмеженими ними, O, S і N, де N

заміщений H або C₁₋₆ алкілом з утворенням 5-, 6- або 7-членної гетероциклічної групи.

У деяких варіантах дві сусідні групи утворюють 5-членну гетероциклічну групу з фенільною групою.

У деяких варіантах 5-членна гетероциклічна група разом з фенільною групою є 2,3-дигідробензофуран-5-ільною або бензо[1,3]діоксол-5-ільною групою.

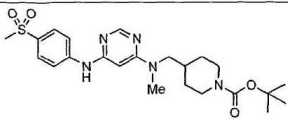
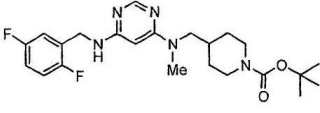
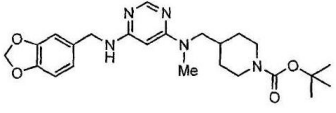
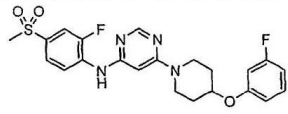
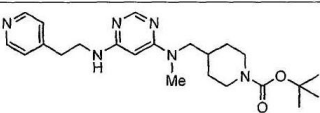
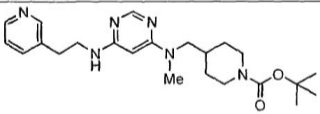
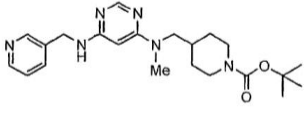
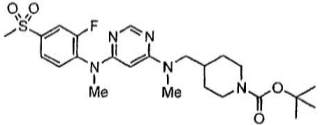
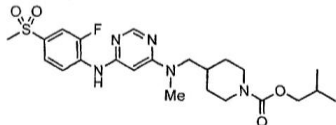
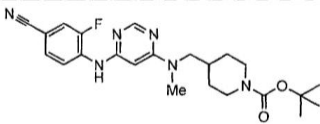
У деяких варіантах дві сусідні групи утворюють 6-членну гетероциклічну групу з фенільною групою. У деяких варіантах 6-членна гетероциклічна група разом з фенільною групою є 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ільною або 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-2-ільною групою.

У деяких варіантах дві сусідні групи утворюють 7-членну гетероциклічну групу з фенільною групою. У деяких варіантах 7-членна гетероциклічна група разом з фенільною групою є 3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]діоксепін-7-ільною групою.

Деякі варіанти відповідно до даного винаходу включають сполуки, показані в таблицях А і В нижче.

Таблиця А

Приклад №	Хімічна структура	Хімічне найменування
A1		4-[4-(3-Ізопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-(4-метансульфонілфеноксипіримідин
A2		{6-[4-(3-Ізопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}-(4-метансульфонілфеніл)амін
A3		трет-Бутиловий ефір 4-({[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно} піперидин-1-карбонової кислоти
A4		трет-Бутиловий ефір 4-({[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно} метил)піперидин-1-карбонової кислоти

A5		трет-Бутиловий ефір 4-({6-(4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл}метиламіно)метил]піперидин-1-карбоної кислоти
A6		трет-Бутиловий ефір 4-({6-(2,5-дифторбензиламіно)піримідин-4-іл}метиламіно)метил]піперидин-1-карбоної кислоти
A7		трет-Бутиловий ефір 4-({6-[(Бензо[1,3]діоксол-5-ілметил)аміно]піримідин-4-іл}етиламіно)метил]піперидин-1-карбоної кислоти
A8		(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4(3-фторфенокси)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}амін
A9		трет-Бутиловий ефір 4-({метил-[6-(2-піридин-4-ілетиламіно)піримідин-4-іл]аміно}метил]піперидин-1-карбоної кислоти
A10		трет-Бутиловий ефір 4-({метил-[6-(2-піридин-3-ілетиламіно)піримідин-4-іл]аміно}метил]піперидин-1-карбоної кислоти
A11		трет-Бутиловий ефір 4-[(метил-{6-[(піридин-3-ілметил)аміно]піримідин-4-іл}аміно)метил]піперидин-1-карбоної кислоти
A12		трет-Бутиловий ефір 4-[({6-((2-фтор-4-метансульфонілфеніл)(метиламіно)піримідин-4-іл}метиламіно)метил]піперидин-1-карбоної кислоти
A13		Ізобутиловий ефір 4-({6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл}метиламіно)метил]піперидин-1-карбоної кислоти
A14		трет-Бутиловий ефір 4-({6-(4-ціано-2-фторфеніламіно)піримідин-4-іл}метиламіно)метил]піперидин-1-карбоної кислоти

A15		трет-Бутиловий ефір 4-((6-(2-метансульфонілетил)феніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A16		трет-Бутиловий ефір 4-((6-(4-етилсульфанілфеніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A17		трет-Бутиловий ефір 4-((6-(4-ізопропілсульфанілфеніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A18		трет-Бутиловий ефір 4-((6-(4-етилсульфамойлфеніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A19		трет-Бутиловий ефір 4-((метил-[6-(4-метилсульфамойлфеніламіно)піримідин-4-іл]аміно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A20		трет-Бутиловий ефір 4-((6-(4-диметилсульфамойлфеніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A21		трет-Бутиловий ефір 4-((метил-[6-(4-метилсульфамойлметилфеніламіно)піримідин-4-іл]аміно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A22		трет-Бутиловий ефір 4-((метил-[6-(4-сульфамойлфеніламіно)піримідин-4-іл]аміно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A23		трет-Бутиловий ефір 4-((метил-[6-(4-[1,2,4]триазол-1-іл)феніламіно)піримідин-4-іл]аміно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A24		трет-Бутиловий ефір 4-((метил-[6-(4-[1,2,4]триазол-1-ілметилфеніламіно)піримідин-4-іл]аміно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A25		трет-Бутиловий ефір 4-((метил-[6-(4-(2-[1,2,4]триазол-1-ілетил)феніламіно)піримідин-4-іл]аміно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A26		трет-Бутиловий ефір 4-((6-(бензо[1,3]діоксол-5-іламіно)піримідин-4-іл)метиламіно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти

A27		трет-Бутиловий ефір 4-({[6-(6-метансульфонілпіридин-3-іламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A28		трет-Бутиловий ефір 4-({[6-(3,5-диметоксифеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A29		трет-Бутиловий ефір 4-([метил-{6-[4-(2-оксооксазолідин-4-ілметил)феніламіно]піримідин-4-іл}аміно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти
A30		трет-Бутиловий ефір 4-([({6-[4-(1,1-діоксо-1(6-тіоморфолін-4-ілметил)феніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A31		трет-Бутиловий ефір 4-([метил-[6-(4-піразол-1-ілфеніламіно)піримідин-4-іл]аміно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A32		трет-Бутиловий ефір 4-([6-(2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-5-іламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A33		трет-Бутиловий ефір 4-([метил-[6-(4-трифторметансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]аміно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A34		трет-Бутиловий ефір 4-([метил-{6-[4-(морфолін-4-сульфоніл)феніламіно]піримідин-4-іл}аміно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти
A35		трет-Бутиловий ефір 4-([метил-{6-[2-(піридин-2-карбоніл)феніламіно]піримідин-4-іл}аміно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти
A36		трет-Бутиловий ефір 4-([6-(2-фтор-5-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A37		N-Етил-3-фтор-4-[6-(метилпіперидин-4-ілметиламіно)піримідин-4-іламіно]-бензолсульфонамід
A38		3-Фтор-N-ізопропіл-4-[6-(метилпіперидин-4-ілметиламіно)піримідин-4-іламіно]-бензолсульфонамід

A39		трет-Бутиловий ефір 4-((6-(3,4-дифторфеніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно)-метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A40		трет-Бутиловий ефір 4-((6-(2,6-дифторфеніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно)-метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A41		трет-Бутиловий ефір 4-((6-(2,5-дифторфеніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно)-метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A42		трет-Бутиловий ефір 4-((6-(2,3-дифторфеніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно)-метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A43		трет-Бутиловий ефір 4-((метил-[6-(2,3,5-трифторфеніламіно)піримідин-4-іл]аміно)-метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A44		трет-Бутиловий ефір 4-((6-(2-фторфеніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно)-метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A45		трет-Бутиловий ефір 4-((6-(2-фтор-4-метилфеніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно)-метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A46		трет-Бутиловий ефір 4-((6-(3-хлор-2-фторфеніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно)-метил)піперидин-1-карбонової кислоти

A47		трет-Бутиловий ефір 4-((6-(2,4-дифторфеніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно)-метилпіперидин-1-карбонової кислоти
A48		трет-Бутиловий ефір 4-((метил-{6-[2-(1-оксипіридин-3-іл)-етиламіно]піримідин-4-іл}аміно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A49		Ізобутиловий ефір 4-((метил-{6-[2-(1-оксипіридин-3-іл)етиламіно]піримідин-4-іл}аміно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A50		Ізобутиловий ефір 4-((6-(2,5-дифторфеніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно)-метилпіперидин-1-карбонової кислоти
A51		Ізобутиловий ефір 4-((6-(4-ціано-2-фторфеніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно)-метилпіперидин-1-карбонової кислоти
A52		трет-Бутиловий ефір 4-((6-[2-(2-фторфенокси)-етиламіно]піримідин-4-іл)метиламіно)-метилпіперидин-1-карбонової кислоти
A53		трет-Бутиловий ефір 4-((6-(2-фторфенокси)піримідин-4-іл)метиламіно)-метилпіперидин-1-карбонової кислоти
A54		трет-Бутиловий ефір 4-((6-(2,5-дифторфенокси)піримідин-4-іл)метиламіно)-метилпіперидин-1-карбонової кислоти
A55		трет-Бутиловий ефір 4-((6-[2-(2-хлорфенокси)-етиламіно]піримідин-4-іл)метиламіно)-метилпіперидин-1-карбонової кислоти
A56		трет-Бутиловий ефір 4-((6-(2-хлорфенокси)піримідин-4-іл)метиламіно)-метилпіперидин-1-карбонової кислоти

A57		трет-Бутиловий ефір 4-((6-([2-(4-фторфенокси)-пропіламіно]піримідин-4-іл]метиламіно)-метил]піперидин-1-карбонової кислоти
A58		трет-Бутиловий ефір 4-((6-([4-етилсульфамойл-2-фторфеніламіно]піримідин-4-іл]метиламіно)-метил]піперидин-1-карбонової кислоти
A59		трет-Бутиловий ефір 4-((6-([2-фтор-4-ізопропілсульфамойлфеніламіно]піримідин-4-іл]метиламіно) метил]піперидин-1-карбонової кислоти
A60		трет-Бутиловий ефір 4-((6-([4-ціано-2,5-дифторфеніламіно]піримідин-4-іл]метиламіно)-метил]піперидин-1-карбонової кислоти
A61		трет-Бутиловий ефір 4-((6-([4-бром-2,5-дифторфеніламіно]піримідин-4-іл]метиламіно)-метил]піперидин-1-карбонової кислоти
A62		трет-Бутиловий ефір 4-((6-([5-карбокси-2-фторфеніламіно]піримідин-4-іл]метиламіно)-метил]піперидин-1-карбонової кислоти
A63		трет-Бутиловий ефір 4-((6-([6-(6-метоксипіридин-3-іламіно]піримідин-4-іл]метиламіно) метил]піперидин-1-карбонової кислоти
A64		трет-Бутиловий ефір 4-((6-([6-(2,6-диметоксипіридин-3-іламіно]піримідин-4-іл]метиламіно) метил]піперидин-1-карбонової кислоти
A65		6-{6-[(1-Бутоксикарбонілпіперидін-4-ілметил)-метиламіно]піримідин-4-іламіно} нікотинава кислота

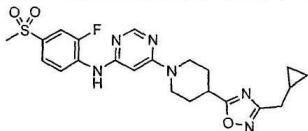
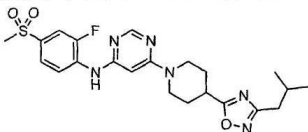
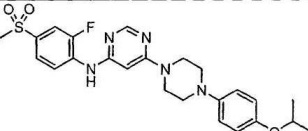
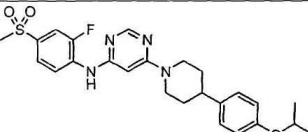
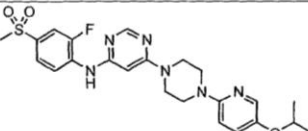
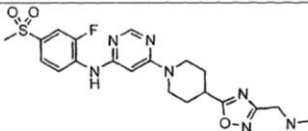
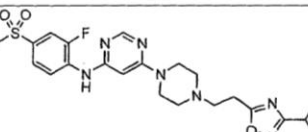
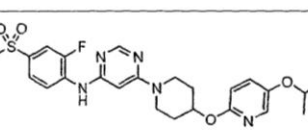
A66		трет-Бутиловий ефір 4-({[6-(6-ацетиламінопіридин-3-іламіно)піримідин-4-іл]метиламіно} метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A67		трет-Бутиловий ефір 4-({[6-(5-фторпіридин-2-іламіно)піримідин-4-іл]метиламіно} метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A68		трет-Бутиловий ефір 4-({[6-(4-ціано-2-етилфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно} - метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A69		трет-Бутиловий ефір 4-({[6-(4-бутирилфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно} - метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A70		трет-Бутиловий ефір 4-({[6-(5-бром-3-метилпіридин-2-іламіно)піримідин-4-іл]метиламіно} - метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A71		трет-Бутиловий ефір 4-({[6-(3-бром-5-метилпіридин-2-іламіно)піримідин-4-іл]метиламіно} - метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A72		трет-Бутиловий ефір 4-({метил-[6-(5-трифторметилпіридин-2-іламіно)піримідин-4-іл]аміно} метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A73		трет-Бутиловий ефір 4-({[6-(4-бром-2-фторфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно} - метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A74		трет-Бутиловий ефір 4-({[6-(3-карбокси-4-фторфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно} - метил)піперидин-1-карбонової кислоти

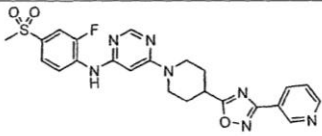
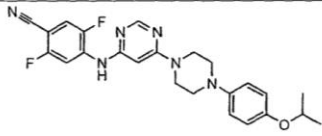
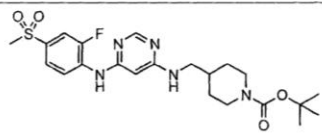
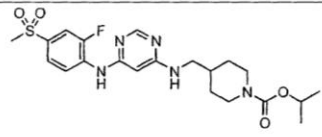
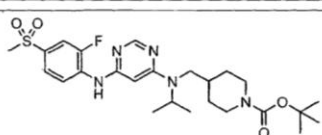
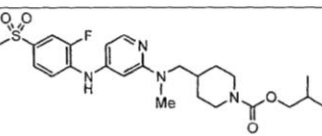
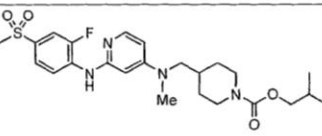
A75		Ізобутиловий ефір 4-({[6-(4-етоксикарбоніл-2-фторфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}-метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A76		Ізобутиловий ефір 4-({[6-(4-карбокси-2-фторфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}-метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A77		Ізопропіловий ефір 4-({[6-(4-ціано-2-фторфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}-метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A78		Бутиловий ефір 4-({[6-(4-ціано-2-фторфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}-метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A79		циклопропілметиловий ефір 4-({[6-(4-ціано-2-фторфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}-метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A80		Етиловий ефір {4-([6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]піперазин-1-іл)} оцтової кислоти
A81		(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(3-ізопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)піперазин-1-іл]піримідин-4-іл} амін
A82		Ізобутиловий ефір 4-({[6-(2,5-дифтор-4-гідроксифеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}-метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A83		Ізобутиловий ефір 4-({[6-(4-етилкарбамоїл-2-фторфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}-метил)піперидин-1-карбонової кислоти

A84		Ізобутиловий ефір 4-((6-(2-фтор-4-(N-гідроксикарбамімідоїл)феніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно)метил]піперидин-1-карбоної кислоти
A85		3-Метилбутиловий ефір 4-([6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбоної кислоти
A86		трет-Бутиловий ефір 4-([6-(2,5-дифтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбоної кислоти
A87		Ізопропіловий ефір 4-([6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбоної кислоти
A88		(5-Бутилпіридин-2-іл)-[4-([6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-іл]метанон
A89		N-(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-N'-(5'-фтор-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-ілметил)-N'-метилпіримідин-4,6-діамін
A90		Ізобутиловий ефір 4-([6-(4-карбамімідоїл-2-фторфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно)-метил]піперидин-1-карбоної кислоти
A91		Циклобутиловий ефір 4-([6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбоної кислоти

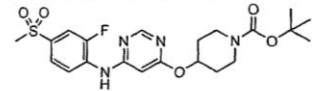
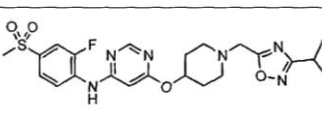
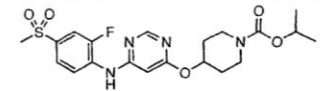
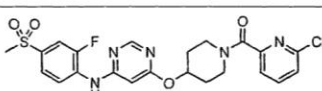
A92		трет-Бутиловий ефір 4-([6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іламіно]піперидин-1-карбонової кислоти
A93		N-(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-N'-[1-(3-ізопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)піперидин-4-ілметил]-N'-метилпіримідин-4,6-діамін
A94		1-Етилпропіловий ефір 4-([6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A95		трет-Бутиловий ефір 4-([6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]аміно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A96		Ізопропіловий ефір 4-([6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]аміно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A97		Ізопропіловий ефір 4-([6-(4-ціано-2,5-дифторфеніламіно)піримідин-4-іл]-етиламіно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A98		трет-Бутиловий ефір 4-([6-(4-аміно-2,5-дифторфенокси)піримідин-4-іл]етиламіно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A99		трет-Бутиловий ефір 4-([6-(2,5-дифтор-4-метоксифеніламіно)піримідин-4-іл]-етиламіно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A100		трет-Бутиловий ефір 4-([6-(2,5-дифтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]-етиламіно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A101		трет-Бутиловий ефір 4-([6-(2,4,5-трифторфеніламіно)піримідин-4-іл]аміно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти

A102		(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(3-ізопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}-амін
A103		Ізопропіловий ефір 4-[(Етил-{6-[4-(N-етилкарбамімідоїл)-2,5-дифторфеніламіно]піримідин-4-іл}аміно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти
A104		трет-Бутиловий ефір 4-[(6-[(4-бром-2,5-дифторфеніламіно)піримідин-4-іл]-етиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти
A105		Ізопропіловий ефір 4-[(6-[5-(2-аміноетиламіно) 4-ціано-2-фторфеніламіно]піримідин-4-іл)-етиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти
A106		Метиловий ефір {1-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]піперидин-4-іл}октової кислоти
A107		Етиловий ефір 3-[4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]піперазин-1-іл]пропіонової кислоти
A108		(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(4-ізобутилфеніл)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}амін
A109		(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(4-ізопропілфеніл)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}амін

A110		{6-[4-(3-циклопропілметіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}-(2-фтор-4-метансульфонілфеніл)амін
A111		(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(3-ізобутил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}-амін
A112		(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(4-ізопропоксифеніл)піперазин-1-іл]піримідин-4-іл}-амін
A113		(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(4-ізопропоксифеніл)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}-амін
A114		(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(5-ізопропоксипіридин-2-іл)піперазин-1-іл]піримідин-4-іл}амін
A115		{6-[4-(3-Діметіламінометіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}-(2-фтор-4-метансульфонілфеніл)амін
A116		(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-[2-(3-ізопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)етил]піперазин-1-іл]піримідин-4-іл}амін
A117		(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(5-ізопропоксипіридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}амін

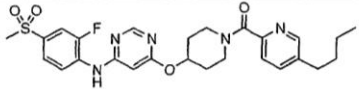
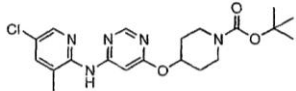
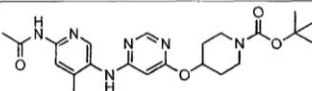
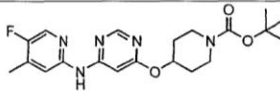
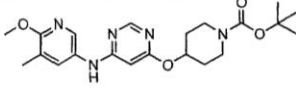
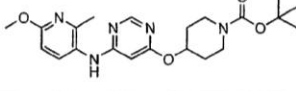
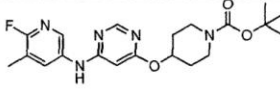
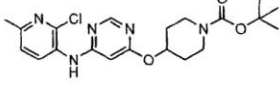
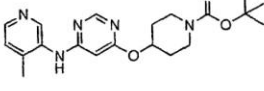
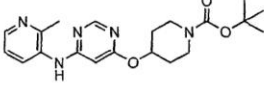
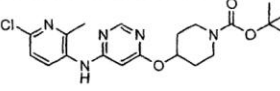
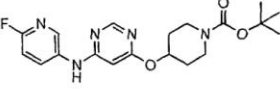
A118		(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(3-піридин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}амін
A119		2,5- Діфтор-4- {6-[4-(4-ізопропоксифеніл)піперазин-1-іл]піримідин-4-іламіно} бензонітрил
A120		трет-Бутиловий ефір 4-({6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іламіно}метил) піперидин-1-карбонової кислоти
A121		Ізопропіловий ефір 4-({6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іламіно}метил) піперидин-1-карбонової кислоти
A122		трет-Бутиловий ефір 4-({6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл}-ізопропіламіно) метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A123		Ізобутиловий ефір 4-({4-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піридин-2-іл}метиламіно) метил)піперидин-1-карбонової кислоти
A124		Ізобутиловий ефір 4-({2-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно) піридин-4-іл}метиламіно) метил)піперидин-1-карбонової кислоти

ТАБЛИЦЯ В

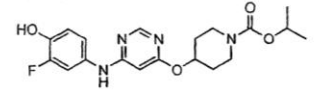
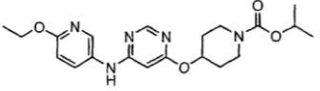
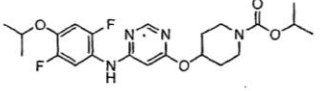
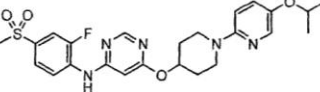
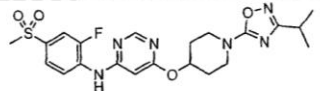
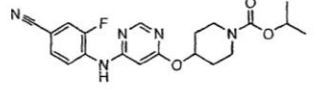
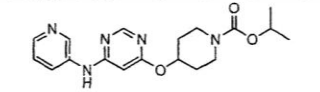
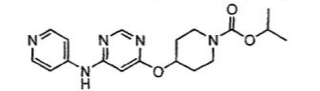
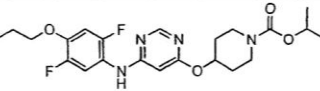
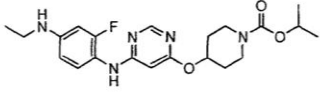
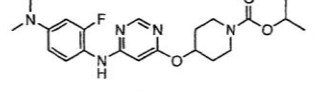
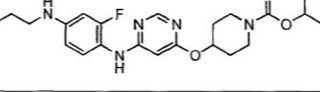
Приклад №	Хімічна структура	Хімічне найменування
B1		трет-Бутиловий ефір 4-({6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти
B2		(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[1-(3-ізопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)метил]піперидин-4-ілокси}піримідин-4-іл}амін
B3		Ізопропіловий ефір 4-({6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти
B4		(6-Хлорпіридин-2-іл)-{4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-іл} метанон

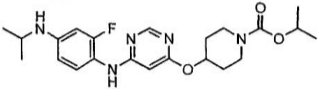
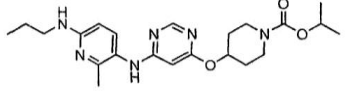
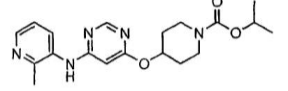
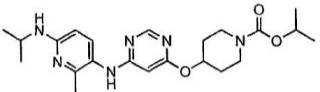
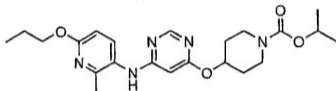
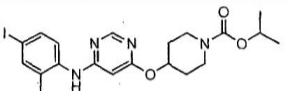
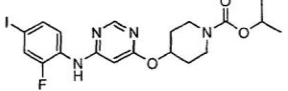
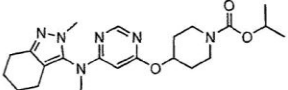
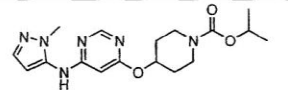
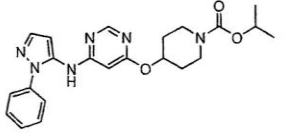
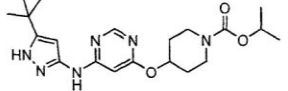
B5		(6-Бромпіридин-2-іл)-{4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-іл} метанон
B6		{4-[6-(2-Фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-іл}-(6-метилпіридин-2-іл)метанон
B7		{4-[6-(2-Фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-іл}-(6-фторпіридин-2-іл)метанон
B8		{4-[6-(2-Фтор-4-метансульфонілфеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-іл} піридин-2-ілметанон
B9		(5-Бромпіридин-3-іл)-{4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-іл} метанон
B10		{4-[6-(2-Фтор-4-метансульфонілфеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-іл}-(5-метилпіридин-3-іл)метанон
B11		(5,6-Дихлорпіридин-3-іл)-{4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-іл} метанон
B12		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(4-ціано-2,5-дифторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B13		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(2,5-дифтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B14		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(2,4,5-трифторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B15		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(4-бром-2,5-дифторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B16		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(3-фтор-4-метилфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти

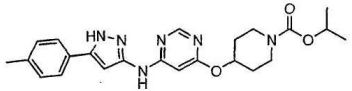
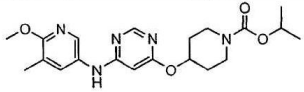
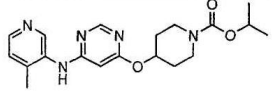
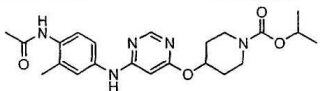
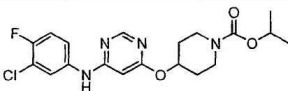
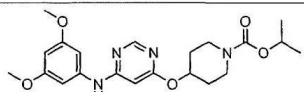
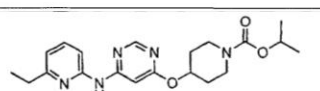
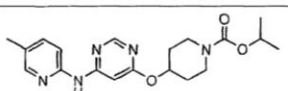
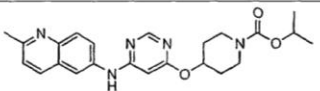
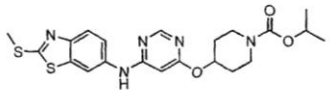
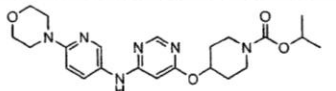
B17		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(3-гідрокси-4-метоксифеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B18		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(6-ціанопіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B19		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(3-хлор-4-ціанофеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B20		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(6-хлорпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B21		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(3-фтор-4-метоксифеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B22		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(3,4-диметоксифеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B23		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B24		Ізопропіловий ефір 4-[6-(4-ціано-2,5-дифторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B25		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(4-ціано-5-етиламіно-2-фторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B26		Ізопропіловий ефір 4-[6-(4-етокси-2,5-дифторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B27		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(4-етилсульфанілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B28		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(4-ізопропілсульфанілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти

B29		(5-Бутилпіридин-2-іл)-{4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-іл} метанон
B30		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(5-хлор-3-метилпіридин-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B31		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(6-ацетиламіно-4-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B32		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(5-фтор-4-метилпіридин-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B33		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B34		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(6-метокси-2-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B35		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(6-фтор-5-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B36		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(2-хлор-6-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B37		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(4-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B38		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(2-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B39		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(6-хлор-2-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B40		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(6-фторпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти

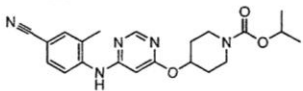
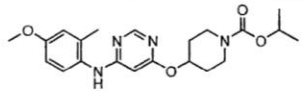
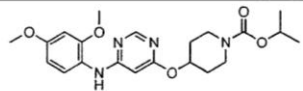
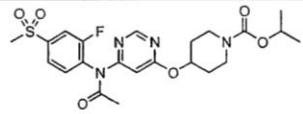
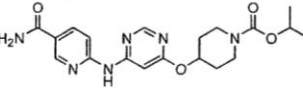
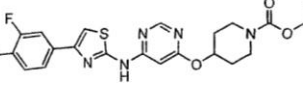
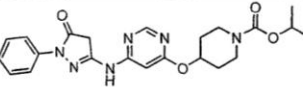
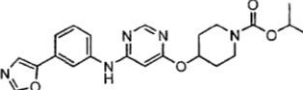
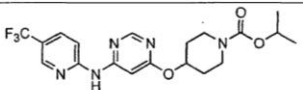
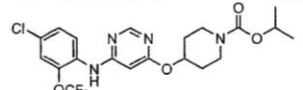
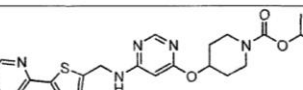
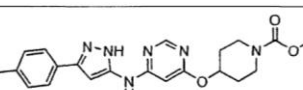
B41		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(2-хлор-4-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B42		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(6-метоксипіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B43		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(5-фторпіридин-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B44		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(2-фторпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B45		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(6-хлор-5-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B46		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(2-метилпіридин-4-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B47		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(2-метоксипіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B48		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(2,5-дифторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B49		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(4-хлор-2-фторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B50		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2,5-дифторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B51		Ізопропіловий ефір 4-[6-(6-метоксипіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B52		Ізопропіловий ефір 4-[6-(4-ціано-3-метоксифеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти

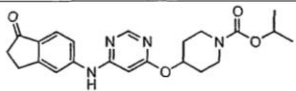
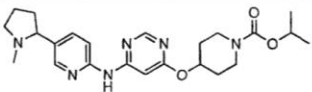
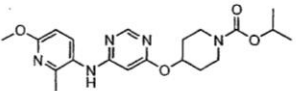
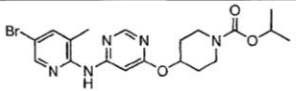
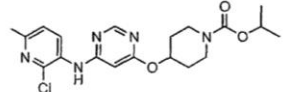
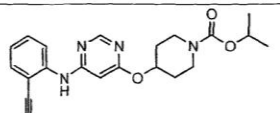
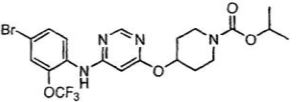
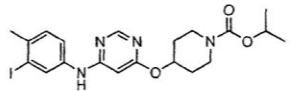
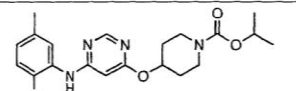
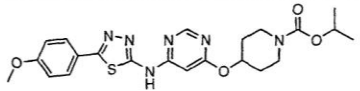
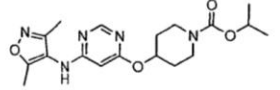
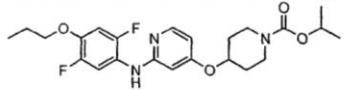
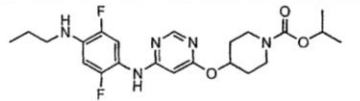
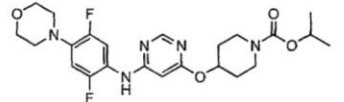
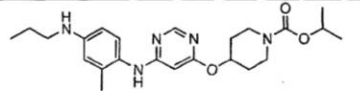
B53		Ізопропіловий ефір 4-[6-(3-фтор-4-гідроксифеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B54		Ізопропіловий ефір 4-[6-(6-етоксипіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B55		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2,5-дифтор-4-ізопропоксифеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B56		(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-[6-(5'-ізопропокси-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-ілокси)піримідин-4-іл]амін
B57		(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[1-(3-ізопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)піперидин-4-ілокси]піримідин-4-іл}амін
B58		Ізопропіловий ефір 4-[6-(4-ціано-2-фторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B59		Ізопропіловий ефір 4-[6-(піридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B60		Ізопропіловий ефір 4-[6-(піридин-4-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B61		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2,5-дифтор-4-пропоксифеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B62		Ізопропіловий ефір 4-[6-(4-етиламіно-2-фторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B63		Ізопропіловий ефір 4-[6-(4-диметиламіно-2-фторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B64		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2-фтор-4-пропіламінофеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти

B65		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2-фтор-4-ізопропіламінофеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B66		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2-метил-6-пропіламінопіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B67		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B68		Ізопропіловий ефір 4-[6-(6-ізопропіламіно-2-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B69		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2-метил-6-пропоксипіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B70		Ізопропіловий ефір 4-[6-(4-йод-2-метилфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B71		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2-фтор-4-йодфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B72		Ізопропіловий ефір 4-[6-[метил-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-3-іл)аміно]піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B73		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2-метил-2Н-піразол-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B74		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2-феніл-2Н-піразол-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B75		Ізопропіловий ефір 4-[6-(5-трет-бутил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти

B76		Ізопропіловий ефір 4-[6-(5-п-толіл-1H-піразол-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B77		Ізопропіловий ефір 4-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B78		Ізопропіловий ефір 4-[6-(4-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B79		Ізопропіловий ефір 4-[6-(4-ацетиламіно-3-метилфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B80		Ізопропіловий ефір 4-[6-(3-хлор-4-фторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B81		Ізопропіловий ефір 4-[6-(3,5-диметоксифеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B82		Ізопропіловий ефір 4-[6-(6-етилпіридин-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B83		Ізопропіловий ефір 4-[6-(5-метилпіридин-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B84		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2-метилхінолін-6-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B85		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2-метилсульфанілбензотіазол-6-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B86		Ізопропіловий ефір 4-[6-(6-морфолін-4-ілпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти

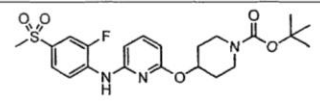
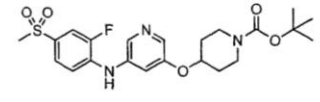
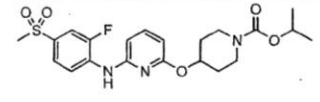
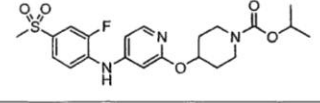
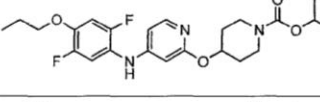
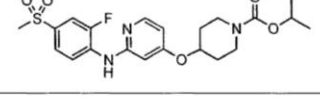
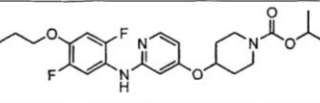
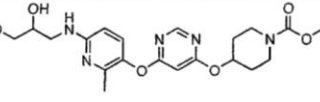
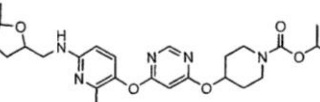
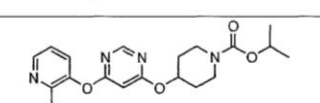
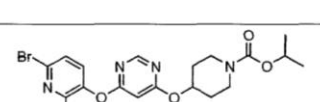
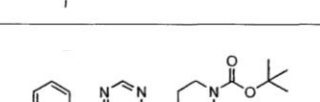
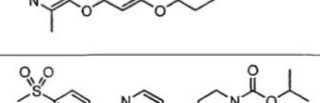
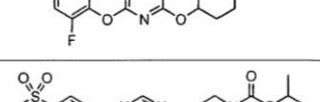
B87		Ізопропіловий ефір 4-[6-(4-бензолсульфонілтіофен-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B88		Ізопропіловий ефір 4-[6-(4-піперидин-1-іл-феніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B89		Ізопропіловий ефір 4-[6-(3-трифторметоксифеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B90		Ізопропіловий ефір 4-[6-(5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B91		Ізопропіловий ефір 4-[6-(6-метил-1Н-піразоло[3,4- <i>b</i>]піридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B92		Ізопропіловий ефір 4-[6-(5-ціанопіридин-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B93		Ізопропіловий ефір 4-[6-(4-бром-2,5-дифторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B94		Ізопропіловий ефір 4-[6-(4-трифторметилпіридин-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B95		Ізопропіловий ефір 4-[6-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B96		Ізопропіловий ефір 4-[6-(5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B97		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2,6-диметилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти

B98		Ізопропіловий ефір 4-[6-(4-ціано-2-метилфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B99		Ізопропіловий ефір 4-[6-(4-метокси-2-метилфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B100		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2,4-диметоксифеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B101		Ізопропіловий ефір 4-{6-[ацетил-(2-фтор-4-метансульфонілфеніл)аміно]піримідин-4-ілокси}-піперидин-1-карбонової кислоти
B102		Ізопропіловий ефір 4-[6-(5-карбамоїлпіридин-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B103		Ізопропіловий ефір 4-{6-[4-(3,4-дифторфеніл)-тіазол-2-іламіно]піримідин-4-ілокси} піперидин-1-карбонової кислоти
B104		Ізопропіловий ефір 4-[6-(5-оксо-1-феніл-4,5-дигідро-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B105		Ізопропіловий ефір 4-[6-(3-оксазол-5-ілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B106		Ізопропіловий ефір 4-[6-(5-трифторметилпіридин-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B107		Ізопропіловий ефір 4-[6-(4-хлор-2-трифторметоксифеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B108		Ізопропіловий ефір 4-{6-[(5-піридин-2-ілтїофен-2-ілметил)аміно]піримідин-4-ілокси} піперидин-1-карбонової кислоти
B109		Ізопропіловий ефір 4-{6-[5-(4-хлорфеніл)-2Н-піразол-3-іламіно]піримідин-4-ілокси} піперидин-1-карбонової кислоти

B110		Ізопропіловий ефір 4-[6-(1-оксоіндан-5-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B111		Ізопропіловий ефір 4-{6-[5-(1-метилпіролідин-2-іл)-піридин-2-іламіно]піримідин-4-ілокси} піперидин-1-карбонової кислоти
B112		Ізопропіловий ефір 4-[6-(6-метокси-2-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B113		Ізопропіловий ефір 4-[6-(5-бром-3-метилпіридин-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B114		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2-хлор-6-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B115		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2-етинілфеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B116		Ізопропіловий ефір 4-[6-(4-бром-2-трифторметоксифеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B117		Ізопропіловий ефір 4-[6-(3-йод-4-метилфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B118		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2-фтор-5-метилфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B119		Ізопропіловий ефір 4-{6-[5-(4-метоксифеніл)-[1,3,4]тіадіазол-2-іламіно]піримідин-4-ілокси}-піперидин-1-карбонової кислоти
B120		Ізопропіловий ефір 4-[6-(3,5-диметилізоксазол-4-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B121		Ізопропіловий ефір 4-[2-(2,5-дифтор-4-пропоксифеніламіно)піридин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B122		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2,5-дифтор-4-пропіламінофеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B123		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2,5-дифтор-4-морфолін-4-ілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B124		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2-метил-4-пропіламінофеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти

B125		Ізопропіловий ефір 4-{{6-[2,5-дифтор-4-(4-метилпіперазин-1-іл)феніламіно]піримідин-4-ілокси}-піперидин-1-карбонової кислоти
B126		Ізопропіловий ефір 4-{{6-[2,5-дифтор-4-(2-піролідин-1-ілетокси)феніламіно]піримідин-4-ілокси}-піперидин-1-карбонової кислоти
B127		Ізопропіловий ефір 4-{{6-[4-(2-диметиламіноетокси)-2,5-дифторфеніламіно]піримідин-4-ілокси}-піперидин-1-карбонової кислоти
B128		Ізопропіловий ефір 4-{{6-[2,5-дифтор-4-(2-морфолін-4-ілетокси)феніламіно]піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти
B129		Ізопропіловий ефір 4-{{6-(2,4-дифторфеніламіно)-піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти
B130		Ізопропіловий ефір 4-{{6-(2,4,5-трифторфеніламіно)-піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти
B131		Ізопропіловий ефір 4-{{6-(4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти
B132		Ізопропіловий ефір 4-{{6-[ацетил-(4-метансульфонілфеніл)аміно]піримідин-4-ілокси}-піперидин-1-карбонової кислоти
B133		(2,5-Дифтор-4-пропоксифеніл)-{6-[1-(5-ізопропіл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)піперидин-4-ілокси]піримідин-4-іл}амін
B134		Ізопропіловий ефір 4-{{6-[2,5-дифтор-4-(морфолін-4-іламіно)феніламіно]піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти

B135		Ізопропіловий ефір 4-{6-[2,5-дифтор-4-(2-метоксietiламіно)феніламіно]піримідин-4-ілокси}-піперидин-1-карбонової кислоти
B136		Ізопропіловий ефір 4-{6-[2,5-дифтор-4-[(тетрагідрофуран-2-ілметил)аміно]феніламіно]-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B137		Ізопропіловий ефір 4-{6-[4-бутиламіно-2,5-дифторфеніламіно]піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B138		Ізопропіловий ефір 4-{6-[2,5-дифтор-4-(3-метилбутиламіно)феніламіно]піримідин-4-ілокси}-піперидин-1-карбонової кислоти
B139		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)-2-метилпіримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B140		Ізопропіловий ефір 4-{6-[2,5-дифтор-4-(2-морфолін-4-іетиламіно)феніламіно]піримідин-4-ілокси}-піперидин-1-карбонової кислоти
B141		Ізопропіловий ефір 4-{6-[2-(2,5-дифторфенокси)етиламіно]піримідин-4-ілокси}-піперидин-1-карбонової кислоти
B142		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2,5-дифторфенокси)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B143		Ізопропіловий ефір 4-[6-(4-бром-2-фторфенокси)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B144		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2-фтор-4-морфолін-4-ілфенокси)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B145		Ізопропіловий ефір 4-{6-[2,5-дифтор-4-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)феніламіно]-піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти

B146		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піридин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B147		трет-Бутиловий ефір 4-[5-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піридин-3-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B148		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піридин-2-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B149		Ізопропіловий ефір 4-[4-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піридин-2-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B150		Ізопропіловий ефір 4-[4-(2,5-дифтор-4-пропоксифеніламіно)піридин-2-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B151		Ізопропіловий ефір 4-[2-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піридин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B152		Ізопропіловий ефір 4-[2-(2,5-дифтор-4-пропоксифеніламіно)піридин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B153		Ізопропіловий ефір 4-{6-[6-(2,3-дигідроксипропіламіно)-2-метилпіридин-3-ілокси]-піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти
B154		Ізопропіловий ефір 4-{6-[(2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-ілметил)аміно]-2-метилпіридин-3-ілокси}піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B155		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2-метилпіридин-3-ілокси)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B156		Ізопропіловий ефір 4-[6-(6-бром-2-метилпіридин-3-ілокси)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B157		трет-Бутиловий ефір 4-[6-(2-метилпіридин-3-ілокси)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B158		Ізопропіловий ефір 4-[2-(2-фтор-4-метансульфонілфенокси)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти
B159		Ізопропіловий ефір 4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфенокси)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти

Крім того, сполуки формули (I), такі як перераховані в таблицях А і В, охоплюють всі їх фарма-

цевично прийнятні солі, сольвати, особливо, гідрати.

У деяких варіантах сполукою відповідно до даного винаходу є ізопропіловий ефір 4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфенокси)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти.

У деяких варіантах сполукою відповідно до даного винаходу не є ізопропіловий ефір 4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфенокси)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти.

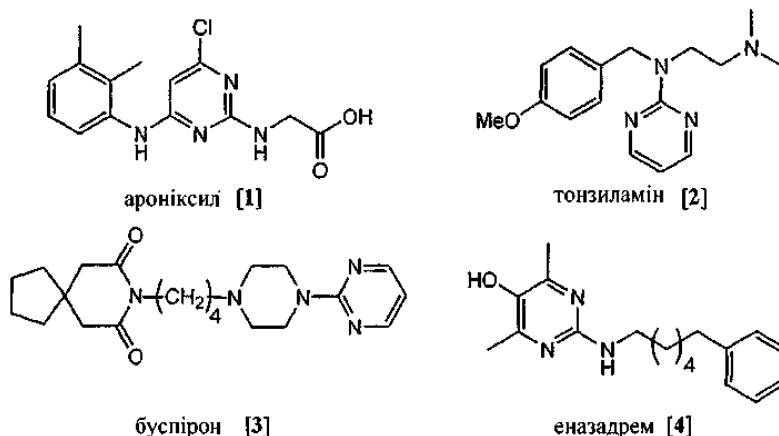
Загальні методи синтезу

Сучасний біосинтез нуклеотидів піримідину дає основні попередники для множини пов'язаних зі зростанням подій у вищих еукаріотах. Зібрані з АТФ, бікарбонату і глутаміну, урацилові і цитозинові нуклеотиди є паливом для синтезу РНК, ДНК, фосфоліпідів, УДФ цукрів і глікогену. Протягом двох останніх десятиріч був досягнутий значний прогрес в поясненні механізмів, за допомогою яких клітинні піримідини модулюються назустріч потре-

бам клітини. Ці дослідження вказують на докази, що все збільшується, взаємодії між сигнальними шляхами ключової клітини і основними елементами клітинного метаболізму, і дозволяють передбачити, що такі події мають потенціал для визначення призначення певних клітин, включаючи зростання, видозміну і смерть.

Внаслідок їх величезного біологічного значення у вищих еукаріотах і застосування піримідинової основи у множині комерційних лікарських засобів (Схема 1) та інших пов'язаних з медициною сполуках, піримідини і піридины грають центральну роль як хемотипи при розробці лікарських засобів. Прямим наслідком цього є множина наукової літератури, в якій описані синтетичні конструкції і хімічні модифікації і вдосконалення цих класів гетероциклів.

СХЕМА 1



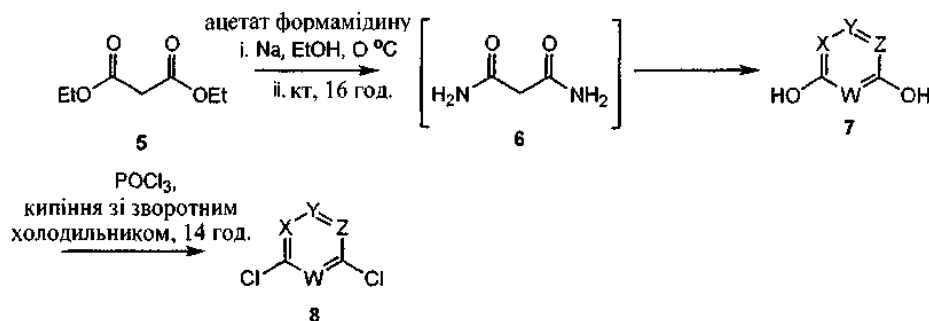
Нові заміщені піримідини і піридины відповідно до даного винаходу можуть бути одержані множиною синтетичних маніпуляцій, всі які відомі фахівцям в галузі органічного хімічного синтезу. Певні способи одержання сполук відповідно до даного винаходу включають, але не обмежені ними, описані на схемах 2-10, представлених далі в даному розділі опису.

Загальне двоохлорзаміщене похідне сполуки 8, що застосовується як вихідне для синтезу сполук відповідно до даного винаходу, може бути одержане як указано на схемі 2. Одержання здійснюється в дві стадії, починаючи з ді-С₁₋₆-алкілмалонату, одним з ді-С₁₋₆-алкілмалонатів, що найбільш переважно застосовуються, є діетилмалонат 5. Циклізації 4,6-дигідроксипіримідину 7 досягають взаємодією сполуки 5 з формамідом у присутності алкоксиду лужного металу, змішуванням малонату і всього або частини формамідину з алкоксидом або з алкоксидом і частиною формамідину, що залишилася. Альтернативні

реагенти, такі як диметилмалонат, метоксид натрію, формамід, у спиртових розчинниках з низькою молекулярною вагою, таких як метанол, етанол, 2-пропанол і подібні, можуть застосовуватись у синтезі при нагріванні при температурі від близько 80 до близько 100°C протягом від близько 30 хв. до близько 90 хв., з подальшою обробкою мінеральною кислотою. Одержання дигідроксипіримідинів також може бути здійснене із застосуванням мікроорганізмів, таких як *Phodococcus* (посилання див. BWO97008152 A1).

Хлорування 4 і 6 положень кільця з одержанням проміжної сполуки 8 може проводитись шляхом взаємодії сполуки 7 з хлоруючим агентом, таким як, фосген, POCl₃ (посилання див. в А. Gomtsyan et al., J. Med. Chem. 2002, 45, 3639-3648), тіонілхлорид, оксалілхлорид і суміші вказаних вище реагентів, включаючи PCl₃/POCl₃, при підвищених температурах реакції.

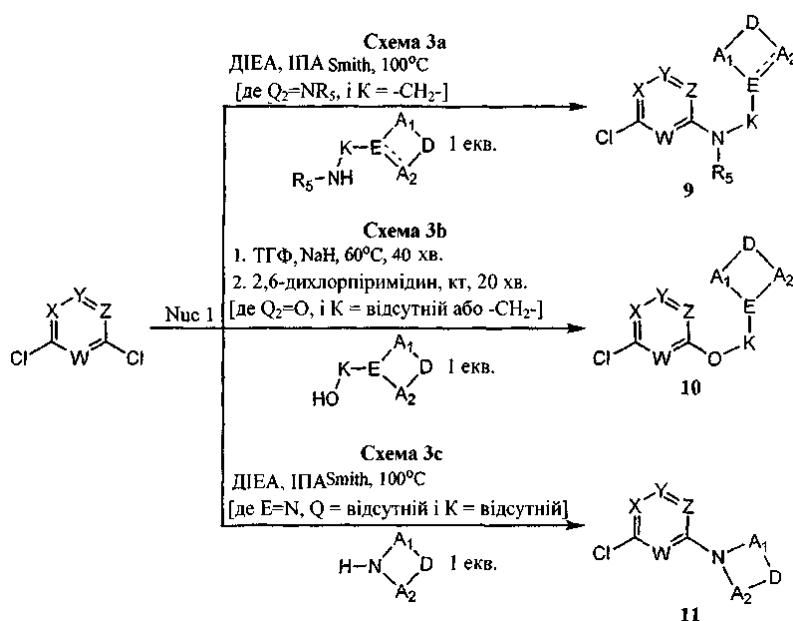
СХЕМА 2



Звичайні теплові реакції ароматичного заміщення амінів і спиртів з галогенованими піримідинами широко описані (див., наприклад, A.G.Arvanitis et al., J. Medicinal Chemistry, 1999, 42, 805-818 і представлені там посилання). Реакції нуклеофільного ароматичного (S_NAr) заміщення галогенованих піримідинів з нестачею електронів звичайно є швидкими і дають хороший вихід. Однак, в певних випадках, таких як галогеновані гетероцикли з надлишком електронів або нейтральні, успішне заміщення досягається тривалим нагріванням. Для сприяння швидкому введенню у множину сполук відповідно до даного винаходу застосовують мікрохвильовий синтез (схеми 3 і 4). Синтезатор Сміта від Personal Chemistry являє собою комерційно доступний фокусований інструмент для польового нагрівання, який забезпечує безпечні і більш однорідні умови для проведення реакцій заміщення з основними каталізаторами, зображених на схемах 3а,

3b і 3c. Основи, які застосовуються для таких перетворень (де Q₂=N), включають третинні аміни, такі як триетиламін, основа Хюніга (тобто діізопропілетиламін), N-метилморфолін і подібні. Альтернативно, фахівець в даній галузі техніки може застосовувати гідриди лужних металів, карбонати лужних металів (такі як Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃ і подібні), гідрокарбонати лужних металів (такі як LiHCO₃, NaHCO₃, KHCO₃ і подібні). Якщо Q₂=N, може застосовуватись інертний нижчий алкільний спиртовий розчинник (такий як MeOH, EtOH, i-PrOH, n-BuOH і подібні), або якщо Q₂=O, може застосовуватись простий ефірний розчинник, такий як тетрагідрофуран, 1,4-діоксан і подібні. Час реакції, необхідний для одержання типових проміжних сполук, таких як 9, 10 і 11, може варіюватись від близько 300 сек. до близько 3000 сек., і при застосуванні звичайних теплових способів (де Q₂=O) від близько 20 хв. до близько 120 хв.

СХЕМА 3



Способи перетворення проміжних монозаміщених піримідинів і піридинів 9, 10 і 11 показані на схемі 4. Приклади, в яких Q₁=N (схеми 4а, 4b, 4с), одержують із застосуванням амінування з

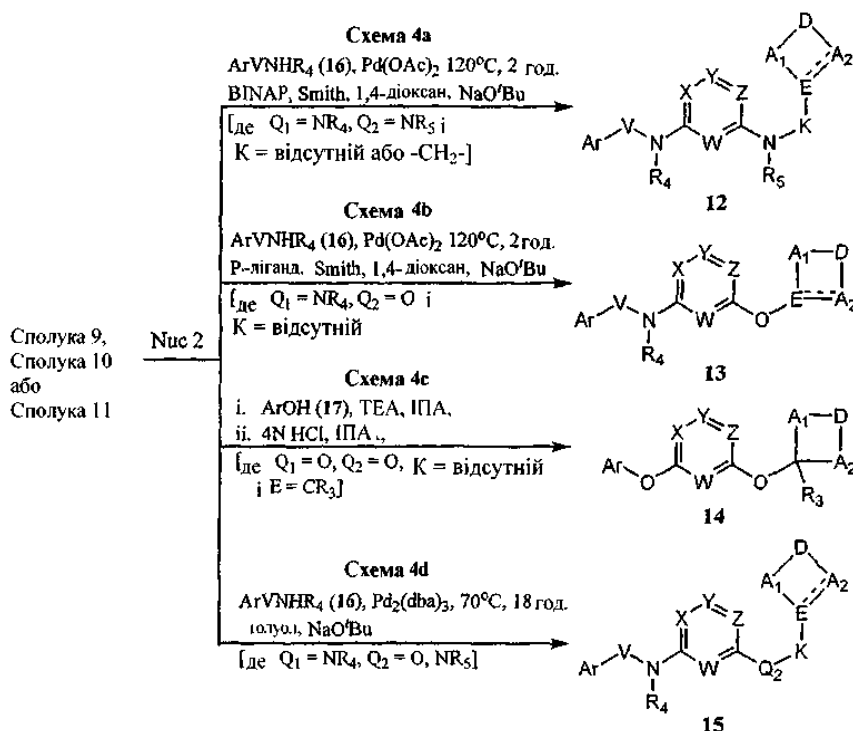
паладієвим каталізатором. Нещодавно ця стратегія синтезу була виявлена як потужне знаряддя для синтезу заміщених анілінів арилу і гетероарилу (див. як посилання S.L. Buchwald., Top. Curr.

Chem., 2002, 219, 131 і представлені там посилання). Піддають взаємодії відповідним чином заміщений амін (такий як проміжна сполука 16) у присутності каталізатора на основі паладію або альтернативного перехідного металу, вибраного з, але не обмеженого ними, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, CuI , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{Ni}(\text{COD})_2$, $\text{Ni}(\text{acac})_2$, у відповідному безводному розчиннику (такому як ТГФ, 1,4-діоксан і подібні) з сильною основою алкоксидом лужного металу (таким як NaOtBu , KOtBu і подібні). Відповідний ліганд, що застосовується на цій стадії, може бути вибраний з BINAP, $\text{P}(\text{o-толіл})_3$,

tBu_3P , DPPF, $\text{P}[\text{N}(\text{Bu})\text{CH}_2\text{CH}_3]_3\text{N}$ і подібних, якщо каталізатором є комплекс на основі паладію.

Альтернативно, для амінування арилу «по Ульману», каталізованого комплексами на основі міді, основа, що застосовується, може бути вибрана з карбонату лужного металу в апротонному полярному розчиннику (такому як N,N-диметилацетамід, ДМФ, ДМСО і подібні) з L-проліном, N-метилгліцином або діетилсаліциламідом як лігандом (див. як посилання D. Ma, Organic Lett., 2003, 5, 14, 2453-2455).

СХЕМА 4

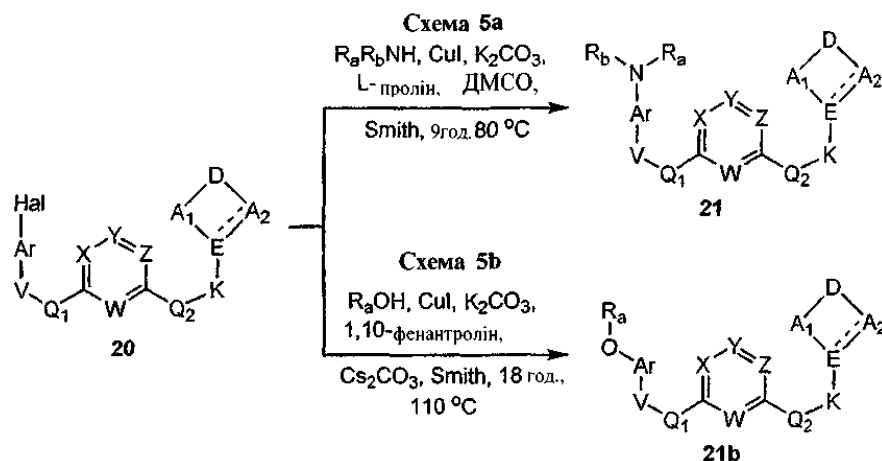


Сполуки загальної формули 12-15 також можуть бути одержані при зміні порядку стадій реакції на зворотний (тобто введення Q_1 , потім Q_2), де вихідна стадія включає введення проміжної сполуки 16 або 17 із застосуванням основи в tPrOH з подальшим доданням 4N HCl в діоксані.

Як показано на схемі 5, подібні поєднання, каталізовані перехідним металом, застосовують для одержання молекул загальної формули 21a і 21b (схема 5a), де «Ar» замісник ($\text{Hal} = \text{Br}$, I) проміжної сполуки 20 модифікують з одержанням аналогів з алкіламіно замісниками (тобто NRaRb , де Ra і Rb кожний незалежно є H, C_{1-6} алкілом або заміщеним C_{1-6} алкілом, або Ra і Rb разом з

атомом азоту утворюють гетероциклічне кільце, як описано тут). Альтернативно, атом кисню може бути зв'язувальним атомом при застосуванні методу одержання ароматичного CO, каталізованого CuI , описаного у Buchwald (див. як посилання S.L. Buchwald; Organic Lett., 2002, 4, 6, 973-976), з використанням, наприклад, 10% моль. CuI , 20% моль. 1,10-фенантроліну, 2 еквівалентів Cs_2CO_3 при температурі 110°C протягом 18 год. (схема 5b), з «Ar» заміщенням йодом в субстраті. Одним з конкретних варіантів є сполука, в якій Hal група на «Ar» заміщена в положенні пара фенільного кільця.

СХЕМА 5



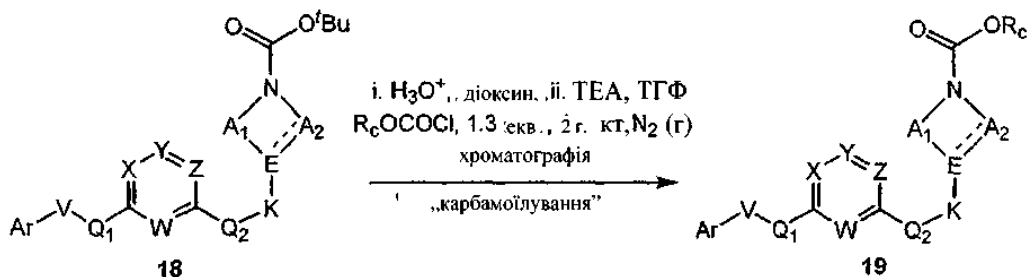
Конкретним варіантом заміщення для сполук 12, 13, 14 і 15 є заміщення, при якому $D = NCOOR_c$, де R_c є C_{1-6} алкілом або C_{3-7} циклоалкілом, і кожний може бути необов'язково заміщений. Уретани цього типу можуть бути одержані безпосередньо з проміжних сполук, зображених на схемах 3 і 4, де $D = NH$. У певних реакціях застосування відповідної азот-захисної групи (такий як tBoc , tCbz , tMoz , tAllos , tFmoc і подібні) може бути необхідним під час подальшої хімічної модифікації основи. Зняття захисту може бути проведене із застосуванням стандартних реагентів, відомих фахівцям в даній галузі техніки (вони можуть включати ТФК, мінеральну кислоту, паладій/газоподібний азот і подібні в системі спиртових або простих ефірних розчинників, вибраних з метанолу, етанолу, трет-бутанолу, ТГФ, 1,4-діоксану і подібних). У випадку якщо цільова молекула містить 2 захисні групи, може застосовуватись стратегія ортогонального захисту. Отже, вторинний амін зі знятим захистом ($D = NH$) далі може бути модифікований.

На схемах 6 і 7 проілюстровані такі хімічні реакції, в яких утворення карбамату, сечовини або амідів може бути досягнуто із застосуванням відповідної реакції у присутності основи, напри-

клад, третинної амінової основи, такої як TEA, ДІЕА і подібних, в інертній системі розчинників.

Як показано на схемі 6, уретан 19 може бути одержаний реакцією уретану із застосуванням $R_c OCO-$ галогеніду (де R_a такий, як описаний вище, і галогенідом є хлор, бром або йод, особливо переважним є хлор) в інертному розчиннику з або без основи. Відповідні основи включають карбонат лужного металу (такий як карбонат натрію, карбонат калію і подібні), гідрокарбонат лужного металу (такий як гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію і подібні) і гідроксид лужного металу (такий як гідроксид натрію, гідроксид калію і подібні), третинний амін (такий як N,N -діізопропілетиламін, триетиламін, N -метилморфолін і подібні) або ароматичний амін (такий як піридин, імідазол, полі-(4-вінілпіридин) і подібні). Інертний розчинник включає нижчі галоїдуглецеві розчинники (такі як дихлорметан, дихлоретан, хлороформ і подібні), прості ефірні розчинники (такі як тетрагідрофуран, діоксан і подібні), ароматичні розчинники (такі як бензол, толуол і подібні) або полярні розчинники (такі як N,N -диметилформамід, диметилсульфоксид і подібні). Температура реакції варіює від близько $-20^\circ C$ до $120^\circ C$, переважно від близько $0^\circ C$ до $100^\circ C$.

СХЕМА 6



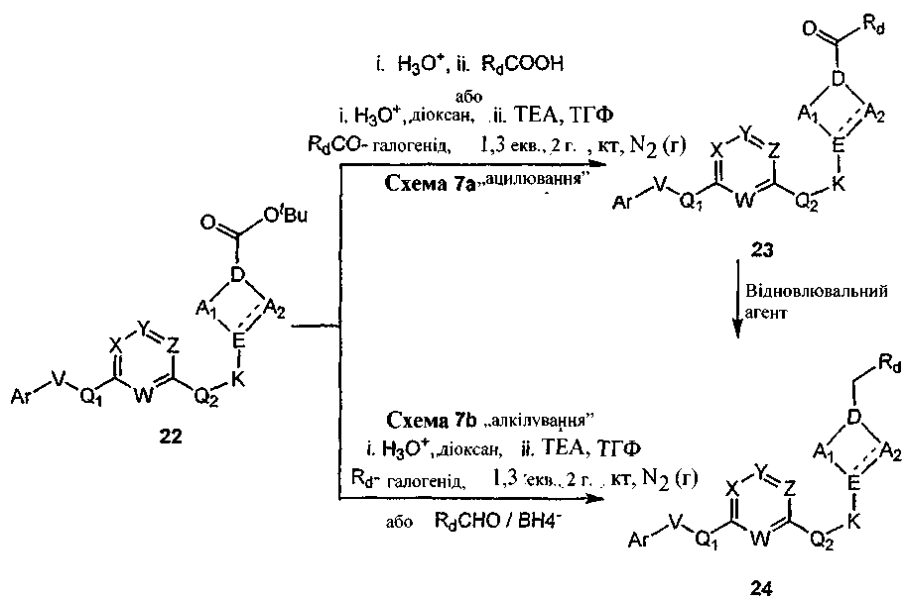
Як показано на схемі 7а, в проміжний амін, одержаний шляхом зняття захисту в кислому середовищі зі сполуки 22, можуть бути введені функціональні групи з одержанням амідів, представленого сполукою 23. Спочатку карбамат 22

піддають взаємодії з 4N HCl в діоксані або, альтернативно, ТФК в дихлорметані, і далі піддають взаємодії з карбоноювою кислотою ($R_d CO_2H$, де, згідно з схемою 7а, R_d є Ar або C_{1-6} -алкілен- Ar ; Ar може бути заміщений або не заміщений і має

значення, таке як указано в описі) з дегідрату-
чим конденсуючим агентом в інертному розчин-
нику з або без основи з одержанням аміду 23
відповідно до даного винаходу. Дегідратуючий
конденсуючий агент включає дициклогексилкар-
бодіїмід (ДЦК), 1,3-діізопропілкарбодіїмід (ДІК),
гідрохлорид 1-етил-3-(3-
диметиламінопропіл)карбодіїмиду (ЕДК-НСІ), гек-
сафторфосфат бром-трис-піролідинофосфонію
(РyBrOP), гексафторфосфат бензотриазолоїлок-
ситрис-(диметиламіно)фосфонію (БОФ), гексаф-
торфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-
тетраметилуронію (НАТУ) або 1-циклогексил-3-
метилполістирол-карбодіїмід. Основа включає
третинний амін (такий як N,N-діізопропілетиламін,

триетиламін і подібні). Інертний розчинник вклю-
чає нижчі галоїдвуглецеві розчинники (такі як
дихлорметан, дихлоретан, хлороформ і подібні),
прості ефірні розчинники (такі як тетрагідрофу-
ран, діоксан і подібні), нітрильні розчинники (такі
як ацетонітрил і подібні), амідні розчинники (N,N-
диметилформамід, N,N-диметилацетамід і подіб-
ні) і їх суміші. Необов'язкове 1-
гідроксибензотриазол (ГОБТ), ГОБТ-6-
карбоксаамідометил полістиролу або 1-гідрокси-
7-азабензотриазол (ГОАТ) можуть застосовува-
тись як реагент. Температура реакції варіює від
близько -20°C до 50°C, переважно від близько
0°C до 40°C.

СХЕМА 7



Альтернативно, амід 23 відповідно до дано-
го винаходу можуть бути одержані реакцією амі-
дування із застосуванням галогеніду кислоти (та-
кого як R_4COCl) і основи в інертному розчиннику
(схема 7a). Основа включає карбонат лужного
металу (такий як карбонат натрію, карбонат калію
і подібні), гідрокарбонат лужного металу (такий як
гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію і поді-
бні) і гідроксид лужного металу (такий як гідрок-
сид натрію, гідроксид калію і подібні), третинний
амін (такий як N,N-діізопропілетиламін, триети-
ламін, N-метилморфолін і подібні) або ароматич-
ний амін (такий як піридин, імідазол, полі-(4-
вінілпіридин) і подібні). Інертний розчинник вклю-
чає нижчі галоїдвуглецеві розчинники (такі як
дихлорметан, дихлоретан, хлороформ і подібні),
прості ефірні розчинники (такі як тетрагідрофу-
ран, діоксан і подібні), ароматичні розчинники
(такі як бензол, толуол і подібні), амідні розчинни-
ки (N,N-диметилацетамід, N,N-диметилформамід
і подібні), ароматичні розчинники (бензол, толу-
ол, піридин і подібні) і їх суміші. Температура ре-
акції варіює від близько -20°C до 50°C, переваж-
но від близько 0°C до 40°C.

Як показано на схемі 7, амід 23 може бути
підданий взаємодії з відновлювальним агентом в
інертному розчиннику з одержанням аміну 24
відповідно до даного винаходу. Відновлювальний
агент включає алюмогідриди лужного металу
(такі як алюмогідрид літію і подібні), боргідриди
лужного металу (такі як боргідрид літію і подібні),
триалкоксіалюмогідриди лужного металу (такі як
три-трет-бутоксіалюмогідрид літію і подібні), діал-
кілалюмогідриди (такі як ди-ізобутилалюмогідрид
і подібні), боран, діалкілборани (такі як ді-
ізоамілборан і подібні), триалкілборонгідриди
лужного металу (такі як триетилборонгідрид літію
і подібні). Інертний розчинник включає прості
ефірні розчинники (такі як тетрагідрофуран, діок-
сан і подібні), ароматичні розчинники (такі як то-
луол і подібні) і їх суміші. Температура реакції
варіює від близько -78°C до 200°C, переважно від
близько 50°C до 120°C.

Альтернативно амін 24 відповідно до даного
винаходу може бути одержаний відновним аміну-
ванням із застосуванням проміжного вторинного
аміну з кислотою без захисної групи і альдегіду
(R_6CHO) і відновлювального агента в інертному
розчиннику з або без кислоти. Відновлювальний

агент включає триацетоксиборгидрид натрію, ціаноборгидрид натрію, боргидрид натрію, комплекс боран-піридин і подібні. Інертний розчинник включає нижчі алкільні спиртові розчинники (такі як метанол, етанол і подібні), нижчі галоїдвуглецеві розчинники (такі як дихлорметан, дихлоретан, хлороформ і подібні), прості ефірні розчинники (такі як тетрагідрофуран, діоксан і подібні), ароматичні розчинники (такі як бензол, толуол і подібні) і їх суміші. Кислота включає неорганічну кислоту (таку як хлористоводнева кислота, сірчана кислота і подібні) або органічну кислоту (таку як оцтова кислота і подібні). Температура реакції варіює від близько -20°C до 120°C , переважно від близько 0°C до 100°C . Крім того, ця реакція необов'язково може проводитись в умовах обробки мікрохвилями.

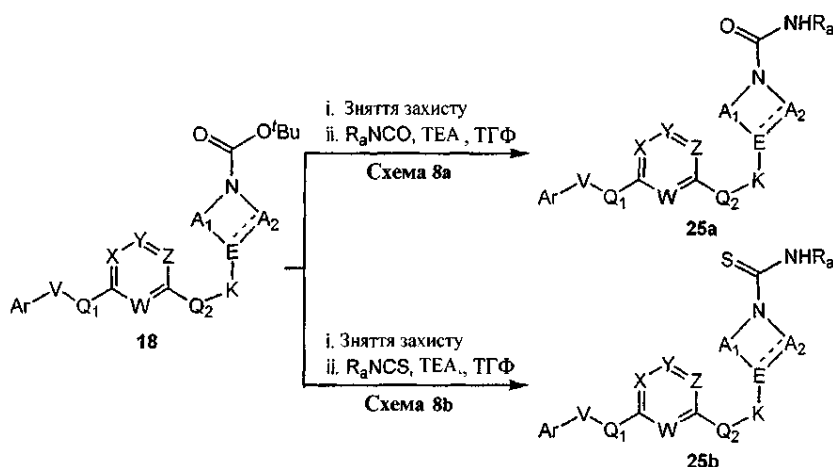
Альтернативним методом, проміжний амін, одержаний зняттям захисту з кислоти, 22 може бути алкілований безпосередньо з алкілюючим агентом, таким як R_6 -галогенід (де R_6 є заміщеним або незаміщеним C_{1-6} алкілом, або заміщеним або незаміщеним C_{1-6} -алкіл-Ar, і галогенід є хлором, бромом і йодом), у присутності основи і в інертному розчиннику, з одержанням аміну 24. Основа включає карбонат лужного металу (такий як карбонат натрію, карбонат калію і подібні), гідрид лужного металу (такий як гідрид натрію, гідрид калію і подібні) і алкоксид лужного металу (такий як трет-бутоксид калію, трет-бутоксид натрію і подібні), алкіллітій (такий як трет-бутиллітій, н-бутиллітій і подібні). Інертний розчинник включає прості ефірні розчинники (такі як тетрагідрофуран, діоксан), ароматичні розчинники (такі як бензол, толуол і подібні), амідні розчинники (такі як N,N-диметилформамід і подібні) і їх суміші. Температура реакції варіює від близько -20°C до 120°C , переважно від близько 0°C до 100°C .

Також на схемі 7 показане одержання додаткових сполук відповідно до даного винаходу алкілювання атома азоту сечовин, представлених

сполукою 23, з алкілгалогенідом (де галогенідом є хлор, бром і йод) у присутності основи в інертному розчиннику з одержанням дизаміщеної сечовини. Основа включає гідрид лужного металу (такий як гідрид натрію, гідрид калію і подібні) і алкоксид лужного металу (такий як трет-бутоксид калію, трет-бутоксид натрію і подібні), алкіллітій (такий як трет-бутиллітій, н-бутиллітій і подібні). Інертний розчинник включає прості ефірні розчинники (такі як тетрагідрофуран, діоксан), ароматичні розчинники (такі як бензол, толуол і подібні), амідні розчинники (такі як N,N-диметилформамід і подібні) і їх суміші. Температура реакції варіює від близько -20°C до 120°C , переважно від близько 0°C до 100°C .

Крім того, як показано на схемі 8a, сечовина 25a може бути одержана зняттям захисту із загальної проміжної сполуки 18 і взаємодією аміну (тобто $D=NH$) з різними ізоціанатами (R_aNCO , де R_a такий, як представлений в описі) в інертному розчиннику з або без основи. Основа включає карбонат лужного металу (такий як карбонат натрію, карбонат калію і подібні), гідрокарбонат лужного металу (такий як гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію і подібні), гідроксид лужного металу (такий як гідроксид натрію, гідроксид калію і подібні), третинний амін (такий як N,N-діізопропілетиламін, триетиламін, N-метилморфолін і подібні) або ароматичний амін (такий як піридин, імідазол і подібні). Інертний розчинник включає нижчі галоїдвуглецеві розчинники (такі як дихлорметан, дихлоретан, хлороформ і подібні), прості ефірні розчинники (такі як тетрагідрофуран, діоксан і подібні), ароматичні розчинники (такі як бензол, толуол і подібні), амідні розчинники (N,N-диметилацетамід, N,N-диметилформамід і подібні) або полярні розчинники (такі як N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид і подібні). Температура реакції варіює від близько -20°C до 120°C , переважно від близько 0°C до 100°C .

Схема 8



Далі, як показано на схемі 8b, тіосечовина 25b може бути одержана зняттям захисту із загальної проміжної сполуки 18 і взаємодією аміну

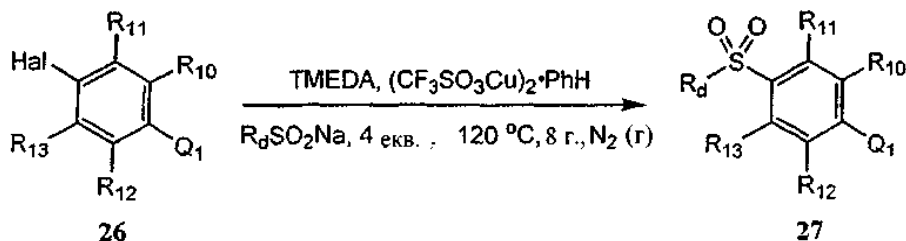
(тобто $D=NH$) з різними тіоізоціанатами (R_aNCS , де R_a такий, як представлений в описі) в інертному розчиннику з або без основи. Основа включає

карбонат лужного металу (такий як карбонат натрію, карбонат калію і подібні), гідрокарбонат лужного металу (такий як гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію і подібні), гідроксид лужного металу (такий як гідроксид натрію, гідроксид калію і подібні), третинний амін (такий як N,N-діізопропілетиламін, триетиламін, N-метилморфолін і подібні) або ароматичний амін (такий як піридин, імідазол і подібні). Інертний розчинник включає нижчі галоїдвуглецеві розчинники (такі як дихлорметан, дихлоретан, хлороформ і подібні), прості ефірні розчинники (такі як тетрагідрофуран, діоксан і подібні), ароматичні розчинники (такі як бензол, толуол і подібні) або полярні розчинники (такі як N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид і подібні). Температура реакції варіює від близько -20°C до 120°C, переважно від близько 0°C до 100°C.

На схемі 9 показаний синтез ара-алкілсульфонів (27), які застосовують як арил-

утворювальні блоки на схемі 4 відповідно до даного винаходу, де R₁₀, R₁₁, R₁₂ і R₁₃ такі, як представлені в даному описі. Загальні способи одержання таких сульфонів включають окислення сульфідів або сульфонілування аренів із застосуванням арилсульфонілгалогенідів або арилсульфонових кислот у присутності сильного кислого каталізатора (див. посилання: the Organic Chemistry of Sulfur; Oae S., Ed.; Plenum Press: New York, 1977). Оптимального перетворення в небов'язково 2,5-дизаміщений арен 27 досягають тепловою реакцією, в якій Hal переважно є йодом, із застосуванням 5% моль. (CuOTf)₂·PhH і 10% моль. N,N-диметилетилендіаміну в ДМСО способом, описаний у Wang et al (див. посилання Wang Z.; Baskin J.M., Org.Lett, 2002, 4, 25, 4423-4425). У деяких варіантах R₁₀ і R₁₃ кожний незалежно заміщені H, галогеном або C₁₋₆ алкілом; R₁₁ і R₁₂ обидва є H; Hal=Br, I; і Q₁=OH або NH₂.

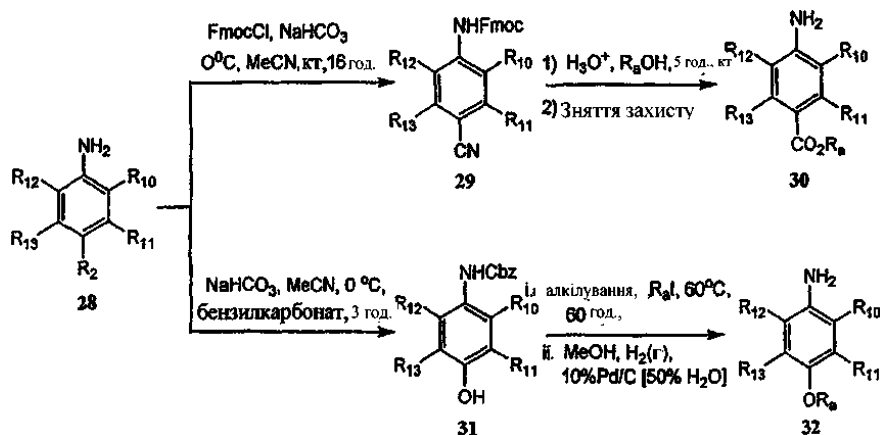
Схема 9



Альтернативні стандартні способи органічного синтезу можуть застосовуватись для введення альтернативних замісників в Ag компонент. В одному з прикладів, де зв'язувальним атомом є Q₁=N, обробка може бути проведена захистом функціональної анілінової аміногрупи із застосуванням стандартних стадій захисту зняття захисту FmocCl і CbzCl, відомих фахівцям в даній галузі техніки (схема 10, де R₁₀, R₁₁, R₁₂ і R₁₃ такі, як

представлені в даному описі) і подальшим застосуванням аніліну без захисту в подальших стадіях, таких як показані на схемі 4. Нітрил 29 альтернативно може бути перетворений в амідин A84, A90 або A103 (див. таблицю A) із застосуванням гідроксиламіну HCl з подальшим відновленням із застосуванням цинку/оцтової кислоти. У деяких варіантах даного винаходу R₁₀ є галогеном і R₁₃ є H або галогеном.

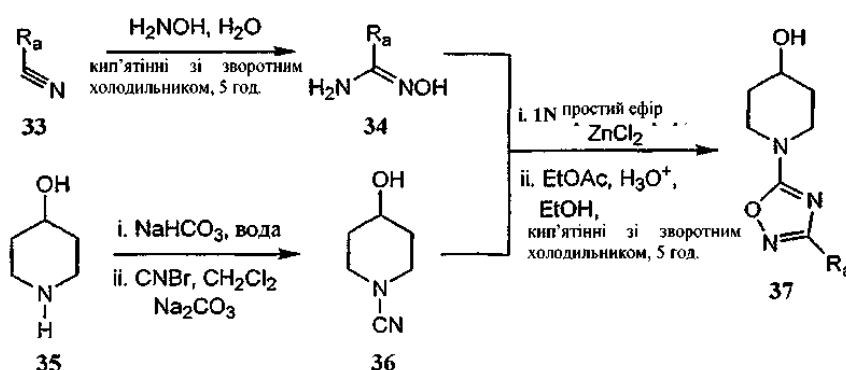
Схема 10



Синтез варіанту 3,5-оксадіазолу зображений на схемі 11. Каталізоване хлоридом цинку(II) поєднання амідоксиму 34 з 4-гідроксипіперидином,

CNBr похідним 36, після обробки кислотою дає утворювальні блоки 37, які потім застосовують в реакціях, зображених на схемі 3.

Схема 11



Захисні групи можуть зажадатись для різних функціональних груп під час синтезу деяких сполук відповідно до даного винаходу. Отже, характерні захисні групи, які підходять для множини синтетичних перетворень, описані у Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York, 1999, зміст якої повністю включений сюди як посилання.

Даний винахід також включає діастереомери, а також оптичні ізомери, наприклад, суміші енантіомерів, включаючи рацемічні суміші, а також окремі енантіомери і діастереомери, які виникають внаслідок структурної асиметрії в певних сполуках формули (I). Розділення окремих ізомерів або селективний синтез окремих ізомерів супроводжується застосуванням різних методів, які добре відомі практичним фахівцям в даній галузі техніки.

Показання і способи лікування

На додаток до представленого вище корисного застосування сполук відповідно до даного винаходу, описаних тут, сполуки відповідно до даного винаходу застосовуються при лікуванні додаткових захворювань. Без обмежень, вони включають наступні.

Найбільш значними патологіями при діабеті II типу є погіршена передача сигналів інсуліну в цільових тканинах («стійкість до інсуліну») і відмова виробляючих інсулін клітин підшлункової залози виділяти відповідну кількість інсуліну у відповідь на гіперглікемічний сигнал. Сучасні терапії, призначені для лікування останнього, включають інгібітори АТФ-чутливого калієвого каналу β -клітин з метою ініціації виділення ендogenous запасу інсуліну, або введення екзогенного інсуліну. Жодна з представлених терапій не дає правильної нормалізації рівня глюкози в крові, і обидві терапії несуть ризик виникнення гіперглікемії. З цієї причини виник значний інтерес до розвитку лікарських засобів, які діють в залежній від глюкози манері, тобто які потенціюють передачу сигналів глюкози засобів. Фізіологічні сигнальні системи, які діють в подібній манері, добре описані і включають кишкові пептиди GLP1, GIP і PACAP. Ці гормони діють через споріднений їм рецептор, зв'язаний з G-білком, стимулюючи утворення цАМФ в β -клітинах підшлункової залози. Збільшення цАМФ не виникає при стимулюванні виділення інсуліну під час голодування або передобіднього стану. Однак ряд біохімічних цілей передачі сигналів цАМФ, включаючи

АМФ-чутливий калієвий канал, потенціалозалежні калієві канали і екзоцитозний механізм, модифікуються таким чином, що виділення інсуліну у відповідь на післяобідній глюкозний стимул помітно поліпшується. Отже, агоністи нових, функціонуючих подібним чином GPCR β -клітин включаючи RUP3, також будуть стимулювати виділення ендogenous інсуліну і, отже, сприяти нормоглікемії при діабеті II типу.

Також встановлено, що підвищений цАМФ, наприклад, внаслідок стимулювання GLP1, сприяють проліферації β -клітин, інгібують смерть β -клітин і, таким чином, покращує масу острівців. Очікується, що позитивний ефект маси β -клітин є корисним при обох діабетах II типу, при яких виділяється недостатня кількість інсуліну, і діабеті I типу, при якому β -клітини руйнуються при невідповідній аутоімунній реакції.

Деякі GPCR β -клітин, включаючи RUP3, також присутні в гіпоталамусі, де вони модулюють почуття голоду, почуття насичення, знижують поглинання їжі, контролюючи або знижуючи вагу, і витрачання енергії. Отже, враховуючи функціонування в схемі гіпоталамусу, агоністи або зворотні агоністи цих рецепторів стримують почуття голоду, сприяють насиченню і, тому, модулюють вагу.

Також встановлено, що метаболічні захворювання впливають негативним чином на інші фізіологічні системи. Таким чином, часто виникає спільний розвиток різноманітних хворобливих станів (тобто діабет I типу, діабет II типу, неадекватна толерантність до глюкози, опірність інсуліну, гіперглікемія, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, дисліпідемія, ожиріння або серцево-судинне захворювання при «синдромі X») або вторинних захворювань, які, безсумнівно, виникають як вторинні при діабеті (тобто захворювання нирок, периферійна невропатія). Таким чином, очікується, що ефективне лікування діабетичного стану буде, в свою чергу, сприятливим для таких взаємопов'язаних хворобливих станів.

У деяких варіантах даного винаходу пов'язаним з метаболізмом розладом є гіперліпідемія, діабет 1 типу, цукровий діабет 2 типу, ідіопатичний діабет 1 типу (тип 1b), латентний аутоімунний діабет у дорослих (ЛАДД), ранній діабет 2 типу (РД), юнацький атипічний діабет (ЮАД), юнацький діабет, який настає в зрілому віці (ЮДЗВ), діабет,

пов'язаний з недоїданням, гестаційний діабет, коронарна хвороба серця, ішемічний інсульт, рестеноз після ангіопластики, захворювання периферійних судин, кульгавість, що перемежається, інфаркт міокарда (наприклад, некроз і апоптоз), дисліпідемія, післяобідня ліпемія, стани погіршеної толерантності до глюкози (ПТГ), стани погіршеної глюкози в крові при голодуванні, метаболічний ацидоз, кетоз, артрит, ожиріння, остеопороз, гіпертонія, застійна серцева недостатність, гіпертрофія лівого шлуночка, захворювання периферійної артерії, діабетична ретинопатія, дегенерація жовтої плями, катаракта, діабетична нефропатія, гломерулосклероз, хронічна ниркова недостатність, діабетична невропатія, метаболічний синдром, синдром Х, передменструальний синдром, коронарна хвороба серця, стенокардія, тромбоз, атеросклероз, інфаркт міокарду, скороминуща ішемічна атака, удар, судинний рестеноз, гіперглікемія, гіперінсулінемія, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, стійкість до інсуліну, погіршений метаболізм глюкози, стани погіршеної толерантності до глюкози, стани погіршеної глюкози в крові при голодуванні, ожиріння, еректильна дисфункція, розлади шкіри і з'єднувальної тканини, виразки ніг і виразковий коліт, ендотеліальна дисфункція і погіршена подаєтливність судин.

В одному з аспектів даний винахід стосується способів лікування пов'язаних з метаболізмом розладів у пацієнта, що включають введення пацієнту, за необхідності такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до даного винаходу або фармацевтичної композиції. У деяких варіантах пов'язаним з метаболізмом розладом є діабет I типу, діабет II типу, неадекватна толерантність до глюкози, опірність інсуліну, гіперглікемія, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, дисліпідемія або синдром Х. В деяких варіантах пов'язаним з метаболізмом розладом є діабет II типу. У деяких варіантах пов'язаним з метаболізмом розладом є гіперглікемія. У деяких варіантах пов'язаним з метаболізмом розладом є гіперліпідемія. У деяких варіантах пов'язаним з метаболізмом розладом є гіпертригліцеридемія. У деяких варіантах пов'язаним з метаболізмом розладом є діабет I типу. У деяких варіантах пов'язаним з метаболізмом розладом є дисліпідемія. У деяких варіантах пов'язаним з метаболізмом розладом є синдром Х. В деяких варіантах пацієнтом є ссавець. У деяких варіантах ссавцем є людина.

В одному з аспектів даний винахід стосується способів зниження поглинання їжі пацієнтом, що включає введення пацієнту, за необхідності такого, терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до даного винаходу або її фармацевтичної композиції. У деяких варіантах пацієнтом є ссавець. У деяких варіантах ссавцем є людина.

В одному з аспектів даний винахід стосується способів викликання почуття насичення у пацієнта, що включає введення пацієнту, за необхідності такого, терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до даного винаходу або її фармацевтичної композиції. У деяких варіантах пацієнтом є ссавець. У деяких варіантах ссавцем є людина.

В одному з аспектів даний винахід стосується способів контролю або зниження приросту ваги у пацієнта, що включають введення пацієнту, за необхідності такого, терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до даного винаходу або її фармацевтичної композиції. У деяких варіантах пацієнтом є ссавець. У деяких варіантах ссавцем є людина.

Деякі варіанти даного винаходу стосуються способів, в яких людина має індекс маси тіла від близько 18,5 до близько 45. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 25 до близько 45. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 30 до близько 45. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 35 до близько 45.

В одному з аспектів даний винахід стосується способів модулювання рецептора RUP3 у пацієнта, що включають контакт рецептора зі сполукою за будь-яким з пп. 1-127. У деяких варіантах сполука є агоністом. У деяких варіантах сполука є зворотним агоністом. У деяких варіантах сполука є антагоністом. У деяких варіантах модулювання рецептора RUP3 являє собою лікування розладу, пов'язаного з метаболізмом і його ускладнень. У деяких варіантах пов'язаним з метаболізмом розладом є діабет I типу, діабет II типу, неадекватна толерантність до глюкози, опірність інсуліну, гіперглікемія, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, дисліпідемія або синдром Х. У деяких варіантах пов'язаним з метаболізмом розладом є діабет II типу. У деяких варіантах пов'язаним з метаболізмом розладом є гіперглікемія. У деяких варіантах пов'язаним з метаболізмом розладом є гіперліпідемія. У деяких варіантах пов'язаним з метаболізмом розладом є гіпертригліцеридемія. У деяких варіантах пов'язаним з метаболізмом розладом є діабет I типу. У деяких варіантах пов'язаним з метаболізмом розладом є дисліпідемія. У деяких варіантах пов'язаним з метаболізмом розладом є синдром Х. У деяких варіантах пацієнтом є ссавець. У деяких варіантах ссавцем є людина.

Деякі варіанти даного винаходу включають спосіб модулювання рецептора RUP3 у пацієнта, який включає контакт рецептора зі сполукою відповідно до даного винаходу, де модулювання рецептора RUP3 знижує поглинання їжі у пацієнта. У деяких варіантах пацієнтом є ссавець. У деяких варіантах ссавцем є людина. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 18,5 до близько 45. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 25 до близько 45. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 30 до близько 45. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 35 до близько 45.

Деякі варіанти даного винаходу включають спосіб модулювання рецептора RUP3 у пацієнта, який включає контакт рецептора зі сполукою відповідно до даного винаходу, де модулювання рецептора RUP3 викликає почуття насичення у пацієнта. У деяких варіантах пацієнтом є ссавець. У деяких варіантах ссавцем є людина. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 18,5 до близько 45. У деяких варіантах людина

має індекс маси тіла від близько 25 до близько 45. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 30 до близько 45. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 35 до близько 45.

Деякі варіанти даного винаходу включають спосіб модулювання рецептора RUP3 у пацієнта, який включає контакт рецептора зі сполукою відповідно до даного винаходу, де модулювання рецептора RUP3 контролює або знижує приріст ваги у пацієнта. У деяких варіантах пацієнтом є ссавець. У деяких варіантах ссавцем є людина. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 18,5 до близько 45. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 25 до близько 45. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 30 до близько 45. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 35 до близько 45.

В одному з аспектів даний винахід стосується застосування сполуки відповідно до даного винаходу для виробництва лікарського засобу, що застосовується при лікуванні розладу, пов'язаного з метаболізмом. У деяких варіантах пов'язаним з метаболізмом розладом є діабет I типу, діабет II типу, неадекватна толерантність до глюкози, опірність інсуліну, гіперглікемія, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, дисліпідемія або синдром X.

В одному з аспектів даний винахід стосується застосування сполуки відповідно до даного винаходу для виробництва лікарського засобу, що застосовується для зниження поглинання їжі у пацієнта. У деяких варіантах пацієнтом є ссавець. У деяких варіантах ссавцем є людина. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 18,5 до близько 45. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 25 до близько 45. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 30 до близько 45. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 35 до близько 45.

В одному з аспектів даний винахід стосується застосування сполуки відповідно до даного винаходу для виробництва лікарського засобу, що застосовується для викликання почуття насичення у пацієнта. У деяких варіантах пацієнтом є ссавець. У деяких варіантах ссавцем є людина. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 18,5 до близько 45. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 25 до близько 45. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 30 до близько 45. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 35 до близько 45.

В одному з аспектів даний винахід стосується застосування сполуки відповідно до даного винаходу для виробництва лікарського засобу, що застосовується для контролю або зниження приросту ваги у пацієнта. У деяких варіантах пацієнтом є ссавець. У деяких варіантах ссавцем є людина. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 18,5 до близько 45. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 25 до близько 45. У деяких варіантах людина має індекс

маси тіла від близько 30 до близько 45. У деяких варіантах людина має індекс маси тіла від близько 35 до близько 45.

В одному з аспектів даний винахід стосується сполуки відповідно до даного винаходу, що застосовується у способі лікування тіла людини або тварини терапією.

В одному з аспектів даний винахід стосується сполуки відповідно до даного винаходу, що застосовується у способі лікування розладу, пов'язаного з метаболізмом, в тілі людини або тварини терапією.

Фармацевтичні композиції і солі

Інший аспект даного винаходу стосується фармацевтичних композицій, що містять одну або більш сполук формули (I) або будь-якої формули, представленої в описі, і один або більш фармацевтично прийнятний носій. Деякі варіанти даного винаходу стосуються фармацевтичних композицій, що містять сполуку формули (I) і фармацевтично прийнятний носій.

Деякі варіанти даного винаходу включають спосіб одержання фармацевтичної композиції, яка включає змішування, принаймні, однієї сполуки з будь-яким з представлених в описі варіантів сполук, і фармацевтично прийнятний носій.

Композиції можуть бути одержані будь-яким відповідним методом, звичайно однорідним змішуванням активної сполуки (сполук) з рідинами або тонкоподрібненими твердими носіями, або обома, в необхідних пропорціях, і потім, за необхідності, з наданням одержаній суміші бажаної форми.

Звичайні наповнювачі, такі як зв'язувальні агенти, наповнювачі, прийнятні змочувальні агенти, таблетуючі змачувальні речовини і розпушувачі, можуть застосовуватись в таблетках і капсулах для перорального введення. Рідкі препарати для перорального введення можуть бути у вигляді розчинів, емульсій, водних або масляних суспензій і сиропів. Альтернативно, пероральні препарати можуть бути у вигляді сухого порошку, який може бути відновлений водою або іншим відповідним носієм перед застосуванням. Додаткові домішки, такі як суспендуючі або емульгуючі агенти, не водні носії (включаючи їстівні олії), консерванти і смакові домішки і барвники можуть бути додані в рідкі препаративні форми. Парентеральні стандартні лікарські форми можуть бути одержані розчиненням сполуки відповідно до даного винаходу у відповідній рідині і стерилізацією фільтруванням розчину перед заповненням і герметизацією відповідного флакону або ампули. Вище представлено тільки декілька прикладів множини відповідних методів, добре відомих в галузі приготування стандартних лікарських форм.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути сформовані у фармацевтичні композиції із застосуванням методик, добре відомих фахівцям в даній галузі техніки. Відповідні фармацевтично прийнятні носії, крім тих, які згадані в даному описі, відомі в даній галузі техніки; наприклад, див. Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro, A.R., et al.).

Там де це можливе, для застосування для лікування, сполука відповідно до даного винаходу, альтернативно, може вводитись у вигляді необробленої або чистої хімічної сполуки, однак переважно давати сполуку або активні інгредієнти у вигляді фармацевтичного складу або композиції, також що містять фармацевтично прийнятний носій.

Таким чином, в даному винаході представлені фармацевтичні композиції, що включають сполуку відповідно до даного винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль або похідне разом з одним або більше фармацевтично прийнятним носієм і/або профілактичними інгредієнтами. Носії повинні бути «прийнятними» в значенні сумісності з іншими інгредієнтами композиції, і не бути зайво небезпечними для реципієнта.

Фармацевтичні композиції включають композиції, придатні для перорального, ректального, назального, місцевого (включаючи букальне і під'язикове), вагінального або парентерального (включаючи внутрішньом'язове, підшкірне і внутрішньовенне) введення або у формі, придатній для введення інгаляцією, вдиханням або черезшкірним пластиром. Черезшкірні пластири розподіляють лікарський засіб з контрольованою швидкістю шляхом надання лікарського засобу для абсорбції ефективним способом з мінімальною деградацією лікарського засобу. Звичайно черезшкірні пластири включають непроникний верхній шар, чутливий до натиснення липкий шар і захисний шар, що видаляється з випускною прокладкою. Фахівець в даній галузі техніки зрозуміє і братиме до уваги методики, придатні для виробництва бажаних ефективних черезшкірних пластирів, що відповідають потребам фахівця.

Сполуки відповідно до даного винаходу разом зі звичайним ад'ювантом, носієм або розріджувачем, можуть бути у вигляді фармацевтичних композицій і стандартних лікарських форм, і в таких формах можуть застосовуватись у вигляді твердих композицій, таких як таблетки або капсула з наповнювачем, або рідин, таких як розчини, суспензії, емульсії, еліксири, гелі або капсули, наповнені рідинами, всі для перорального застосування, у вигляді супозиторіїв для ректального введення; або у вигляді стерильних розчинів для ін'єкцій для парентерального (включаючи підшкірне) застосування. Такі фармацевтичні композиції і стандартні лікарські форми можуть включати звичайні інгредієнти у звичайних пропорціях, з або без додаткових активних сполук або елементів, і такі стандартні лікарські форми можуть містити будь-яку придатну ефективну кількість активного інгредієнта, відповідну передбачуваній добовій дозі.

Для перорального введення фармацевтична композиція може бути у вигляді, наприклад, таблетки, капсули, суспензії або рідин. Фармацевтичну композицію переважно одержують у вигляді стандартної лікарської форми, що містить певну кількість активного інгредієнта. Приклади таких стандартних лікарських форм включають капсули, таблетки, порошки, гранули або суспензію, зі звичайними домішками, такими як лактоза, маніт, кукурудзяний крохмаль або картопляний крохмаль;

зі зв'язувальними агентами, такими як кристалічна целюлоза, похідна целюлоза, аравійська камедь, кукурудзяний крохмаль або желатин; з розпушувачами, такими як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або карбоксиметилцелюлоза натрію; і зі змащувальними агентами, такими як тальк або стеарат магнію. Активний інгредієнт також може вводитись ін'єкцією у вигляді композиції в якій, наприклад, фізіологічний розчин, декстроза або вода можуть застосовуватись як відповідний фармацевтично прийнятний носій.

Сполуки відповідно до даного винаходу, включаючи фармацевтично прийнятні солі і сольвати, можуть застосовуватись як активні інгредієнти у фармацевтичних композиціях, особливо як модулятори рецептора RUP3. Термін «активний інгредієнт» визначений в контексті «фармацевтичної композиції» і означає компонент фармацевтичної композиції, який забезпечує первинний фармакологічний ефект, в протилежність «неактивному інгредієнту», який звичайно не надає фармацевтичної користі.

Доза при застосуванні сполук відповідно до даного винаходу може варіювати в широких межах і, як звичайно відомо терапевту, вона залежить від конкретних умов в кожному конкретному випадку. Вона залежить, наприклад, від природи і тяжкості захворювання, що лікується, від стану пацієнта, від сполуки, що застосовується, або від того, чи проводиться лікування гострого або хронічного хворобливого стану або профілактика, або від того, чи застосовуються інші активні сполуки на додаток до сполук відповідно до даного винаходу. Типові дози відповідно до даного винаходу включають, але не обмежені ними, від близько 0,001 мг до близько 5000 мг, від близько 0,001 мг до близько 2500 мг, від близько 0,001 мг до близько 1000 мг, від близько 0,001 мг до близько 500 мг, від близько 0,001 мг до близько 250 мг, від близько 0,001 мг до близько 100 мг, від близько 0,001 мг до близько 50 мг і від близько 0,001 мг до близько 25 г. Протягом доби може вводитись множина доз, особливо за необхідності введення відносно великих кількостей, наприклад, 2, 3 або 4 дози. В залежності від пацієнта і від думки лікуючого терапевта або медичної сестри, може бути необхідним відхилення в більшу або меншу сторону від доз, вказаних вище.

Кількість активного інгредієнта або його активної солі або похідного, необхідна для лікування, варіює в залежності не тільки від вибраної конкретної солі, але так само і від способу введення, природи стану, що лікується, і віку і стану пацієнта, і, зрештою, від думки лікуючого терапевта або клініцисту. Загалом, фахівець в даній галузі техніки зрозуміє як екстраполювати *in vivo* дані, одержані на моделях, звичайно тваринних моделях, до інших пацієнтів, таких як людина. Звичайно тваринні моделі включають, але не обмежені ними, моделі діабету у гризунів, такі як описані у прикладі 5, нижче (а також інші тваринні моделі, відомі в даній галузі техніки, такі як описані у Reed and Scribner в Diabetes, Obesity and metabolism, 1, 1999, 75-86). У деяких випадках така екстраполяція просто може базуватись на вазі тварини у відповідній моделі в

порівнянні з іншими, такими як ссавці, переважно людина, однак більш часто такі екстраполяції не ґрунтуються просто на вазі, але враховують множинну факторів. Відповідні фактори включають, але не обмежені ними, тип, вік, вагу, стать, дієту і медичний стан пацієнта, тяжкість захворювання, спосіб введення, фармакологічні фактори, такі як активність, ефективність, фармакокінетика і токсикологічний профіль конкретної сполуки, що застосовується, чи застосовується система доставки лікарського засобу, чи проводиться лікування гострого або хронічного хворобливого стану або профілактика, чи застосовуються інші активні сполуки на додаток до сполук формули (I) і як поєднання лікарських засобів. Режим дозування для лікування хворобливого стану сполуками і/або композиціями відповідно до даного винаходу вибирається відповідно до множини факторів, вказаних вище. Таким чином, конкретний режим дозування, що застосовується, може значно варіювати, і тому може відрізнятися від переважного режиму дозування, і фахівець в даній галузі техніки зрозуміє, що дози і режим дозування, що виходить за типові рамки, може бути протестований і, де це застосовне, може використовуватись у способах відповідно до даного винаходу.

Бажана доза може бути представлена ​​одинарною дозою або множиною доз, що вводяться через відповідні інтервали, наприклад, в дві, три, чотири або більше під-дози на добу. Самі під-дози можуть бути розділені, наприклад, на множини окремих невизначених у часі введень. Добова доза може бути розділена, особливо при введенні відносно великих, які вважаються придатними, на декілька, наприклад, 2, 3 або 4 часткових введень. Якщо це застосовне, в залежності від конкретної поведінки, може бути необхідним відхилення в більшу або меншу сторону від призначеної добової дози.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть вводиться у вигляді множини пероральних і парентеральних дозованих форм. Фахівцеві в даній галузі техніки повинне бути очевидно, що представлені нижче стандартні лікарські форми можуть містити, як активний компонент, або сполуку відповідно до даного винаходу, або фармацевтично прийнятну сіль сполуки відповідно до даного винаходу.

Для одержання фармацевтичних композицій зі сполук відповідно до даного винаходу вибраний відповідний фармацевтично прийнятний носій може бути або твердим, або рідким, або сумішшю обох. Тверді композиції включають порошки, таблетки, пілюлі, капсули, облатки, супозиторії і гранули, які диспергуються. Твердий носій може являти собою одну або більше речовини, яка так само може діяти як розріджувач, смаковий агент, солюбілізатор, змашувальний агент, суспензуючий агент, зв'язувальний агент, консервант, розпушувач для таблеток або інкапсулюючий матеріал.

У порошках носій являє собою тонкоподрібнену тверду речовину, яка змішана з тонкоподрібненим активним компонентом.

У таблетках, активний компонент змішують з носієм, що має необхідну в'язучу здатність, у відповідних пропорціях, і пресують у відповідну форму і розмір.

Порошки і таблетки можуть містити різні процентні співвідношення активної сполуки. Типова кількість для порошку або таблетки може складати від 0,5 до 90% активної сполуки; однак фахівець в даній галузі техніки зможе визначити необхідність в кількості поза цим інтервалом. Відповідні носії для порошоків і таблеток включають карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактозу, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію, парафін з низькою температурою плавлення, масло какао і подібні. Термін «одержання» включає утворення активної сполуки з інкапсулюючим матеріалом як носієм, що забезпечує капсулу, в якій активний компонент, з або без наповнювачів, оточений носієм, який знаходиться в асоціації з ним. Так само включені облатки і пастилки. Таблетки, порошки, капсули, пілюлі, облатки і пастилки можуть застосовуватись як тверді форми, придатні для перорального введення.

Для одержання супозиторіїв парафін з низькою температурою плавлення, такий як суміш гліцеридів жирних кислот або масло какао, плавлять, і в ньому перемішуванням гомогенно диспергують активний компонент. Розплавлену гомогенну суміш потім виливають у форми відповідного розміру, охолоджують і, тим самим, затверджують.

Композиції, придатні для вагінального введення, можуть бути представлені песаріями, тампонами, кремами, гелями, пастами, пінами або спреями, що містять, на додаток до активного інгредієнту, відповідні носії, відомі фахівцям в даній галузі техніки.

Рідкі композиції включають розчини, суспензії і емульсії, наприклад, воду або розчини води - пропіленгліколю. Наприклад, рідкі композиції для пероральних ін'єкцій можуть бути одержані у вигляді розчинів у водному розчині поліетиленгліколю. Композиції для ін'єкцій, наприклад, стерильні водні або масляні суспензії для ін'єкцій, можуть бути одержані методами, відомими в даній галузі техніки, із застосуванням відповідних диспергуючих або змочувальних агентів і суспензуючих агентів. Стерильні композиції для ін'єкцій також можуть являти собою стерильний розчин або суспензію для ін'єкцій в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолу. Прийнятні носії і розчинники, які можуть застосовуватись, включають воду, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні жирні масла звичайно застосовують як розчинник або суспензуюче середовище. Для цієї мети можуть застосовуватись будь-які м'які жирні масла, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, застосовуються при одержанні композицій для ін'єкцій.

Сполуки відповідно до даного винаходу, таким чином, можуть бути одержані для парентерального введення (тобто ін'єкцією, наприклад, болюсним впливанням або безперервним впливанням) і пред-

ставлені у вигляді стандартної лікарської форми в ампулах, заздалегідь заповнених шприцах, вливаннях невеликого об'єму або багаторазових контейнерах з додаванням консервантів. Фармацевтичні композиції можуть мати такі форми як суспензії, розчини або емульсії в масляних або водних носіях, і можуть містити композиційні агенти, такі як суспендуючі, стабілізуючі і/або диспергуючі агенти. Альтернативно, активний інгредієнт може бути у вигляді порошку, одержаного асептичним виділенням стерильної твердої речовини або ліофілізацією з розчину, для сполуки зі стерильним носієм, наприклад, стерильною, водою, яка не містить піроген, перед застосуванням.

Водні композиції, придатні для перорального застосування, можуть бути одержані розчиненням або суспендуванням активного компонента у воді, і додаванням відповідних барвників, смакових домішок, стабілізуючих і загущувальних агентів за бажання.

Водні суспензії, придатні для перорального застосування, можуть бути одержані диспергуванням тонкоподрібненого активного компонента у воді з в'язким матеріалом, таким як природні або синтетичні камеді, смоли, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза натрію або інші відомі суспендуючі агенти.

Також розглядаються тверді композиції, які призначені для перетворення, безпосередньо перед використанням, в рідкі композиції для перорального введення. Такі рідкі форми включають розчини, суспензії і емульсії. Такі композиції можуть містити, на додаток до активного компонента, барвники, смакові домішки, стабілізатори, буфери, штучні і природні підсолоджувачі, диспергуючі агенти, загусники, солюбілізуючі агенти і подібні.

Для місцевого введення в епідерміс сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути у вигляді мазей, кремів або лосьйонів, або у вигляді черешкірних пластирів.

Мазі і креми, наприклад, можуть бути виготовлені з водною або масляною основою з додаванням відповідних загущувальних і/або желатинізуючих агентів. Лосьйони можуть бути виготовлені з водною або масляною основою і звичайно також містять один або більше емульгуючий агент, стабілізуючий агент, диспергуючий агент, суспендуючий агент, загущувальний агент або барвник.

Композиції для місцевого введення в рот включають пастилки, що містять активний агент у смаковій основі, звичайно сахарозі і аравійській камеді або трагаканті; пастилки, що містять активний інгредієнт в інертній основі, такій як желатин і гліцерин або сахароза і аравійська камедь; і рідину для полоскання рота, яка включає активний інгредієнт у придатному рідкому носії.

Розчини або суспензії вводять безпосередньо в порожнину носа звичайними методами, наприклад, за допомогою крапельниці, піпетки або спрею. Композиції можуть бути представлені у вигляді однократної або багаторазової лікарської форми. При застосуванні крапельниці або піпетки дозування може здійснюватись введенням пацієнту придатного, визначеного заздалегідь об'єму розчину або суспензії. При застосуванні спрею

дозування може здійснюватись, наприклад, за допомогою розпилювального дозатора.

Введення в дихальні шляхи також може здійснюватись аерозольною композицією, в якій активний інгредієнт вміщений в контейнер під тиском з придатним газом-витискувачем. Якщо сполуки формули (I) або фармацевтичні композиції, які містять їх, вводять у вигляді аерозолів, наприклад, назальних аерозолів, або інгаляціями, таке введення може здійснюватись, наприклад, із застосуванням спрею, розпилювача, розпилювача з накачуванням, апарату для інгаляцій, інгалятора з дозатором або інгалятора сухого порошку. Фармацевтичні форми для введення сполук формули (I) у вигляді аерозолів можуть бути одержані методами, добре відомими фахівцям в даній галузі техніки. Для їх одержання, наприклад, можуть застосовуватись розчини або дисперсії сполук формули (I) у воді, сумішах води/спирту або відповідних фізіологічних розчинах із застосуванням звичайних домішок, наприклад, бензилового спирту або інших відповідних консервантів, підсилювачів абсорбції для підвищення біодоступності, солюбілізаторів, диспергаторів та інших домішок, і, якщо вони застосовні, звичайних газів-витискувачів, наприклад, двоокису вуглецю, CFC, таких як дихлордифторметан, трихлорфторметан або дихлортетрафторетан; і подібних. Аерозоль також може містити поверхнево-активну речовину, таку як лецитин. Доза лікарського засобу може контролюватись за допомогою дозатора.

У композиціях, призначених для введення в дихальні шляхи, включаючи інтраназальні композиції, сполука звичайно має маленький розмір частинок, наприклад, порядку 10 мікронів або менше. Такий розмір частинок може бути одержаний методами, відомими в даній галузі техніки, наприклад, мікронізацією. За бажання можуть застосовуватись композиції, адаптовані для уповільненого виділення активного інгредієнта.

Альтернативно, активні інгредієнти можуть бути представлені у вигляді сухого порошку, наприклад, порошкової суміші сполуки у відповідній порошковій основі, такій як лактоза, крохмаль, похідні крохмалю, такі як гідроксипропілметилцелюлоза, і полівінілпіролідон (ПВП). Порошковий носій перетворюється в гель в порожнині носа. Порошкові композиції можуть бути представлені у вигляді стандартної лікарської форми, наприклад, в капсулах або картриджах з, наприклад, желатину, або в блістерах, з яких порошок може вводиться за допомогою інгалятора.

Фармацевтичні композиції переважно представлені у стандартних лікарських формах. У такій формі композиція розділена на однократні дози, що містять відповідні кількості активного компонента. Стандартна лікарська форма може являти собою препарат в упаковці, упаковку, що містить окремі кількості препарату, такі як паковані таблетки, капсули і порошки у флаконах або ампулах. Також стандартною лікарською формою може бути сама капсула, таблетка, облатка або пастилка, або нею може бути упаковка, що містить відповідну кількість будь-якої з вказаних вище форм.

Таблетки або капсули для перорального введення і рідини для внутрішньовенного введення є переважними композиціями.

Сполуки відповідно до даного винаходу не обов'язково можуть існувати у вигляді фармацевтично прийнятних солей, включаючи фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі, одержані з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, включаючи неорганічні і органічні кислоти. Типові кислоти включають, але не обмежені ними, оцтову, бензолсульфонову, бензойну, камфорсульфонову, лимонну, етенсульфонову, дихлороцтову, мурашину, фумарову, глюконову, глутамінову, гіпурову, бромистоводневу, хлористоводневу, ізетіонову, молочну, малеїнову, яблучну, мигдалеву, метансульфонову, слизову, азотну, щавлеву, палмову, пантотенову, фосфорну, янтарну, сірчану, винну, щавлеву, п-толуолсульфонову і подібні кислоти, такі як фармацевтично прийнятні солі, вказані в *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977); повністю включеному сюди як посилання.

Кислотні-адитивні солі можуть бути одержані у вигляді прямого продукту синтезу сполук. Альтернативно, вільна основа може бути розчинена у відповідному розчиннику, що містить відповідну кислоту, і сіль виділена випаровуванням розчинника або іншим розділенням солі і розчинника. Сполуки відповідно до даного винаходу можуть утворювати сольвати зі стандартними розчинниками з низькою молекулярною вагою із застосуванням методів, відомих фахівцям в даній галузі техніки.

Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу не обов'язково можуть існувати у вигляді фармацевтично прийнятних основно-адитивних солей. Наприклад, такі солі можуть бути одержані *in situ* під час кінцевого виділення і очищення сполук відповідно до даного винаходу, або окремо, взаємодією кислотної групи, такої як карбонова кислота, з придатною основою, такою як гідроксид, карбонат або бікарбонат катіону фармацевтично прийнятного металу, або з аміаком, або з органічним первинним, вторинним або третинним аміном. Фармацевтично прийнятні солі включають, але не обмежені ними, катіони на основі лужних і лужно-земельних металів, такі як солі натрію, літію, кальцію, магнію, алюмінію і подібних, а також катіони нетоксичного амонію, четвертинного амонію і аміну, включаючи, але не обмежуючись ними, амоній, тетраметиламоній, тетраетиламоній, метиламін, диметиламін, триметиламін, триетиламін, етил амін і подібні. Інші типові органічні аміни, що застосовуються для одержання основно-адитивних солей, включають діетиламін, етилендіамін, етаноламін, діетаноламін, піперазин і подібні.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути перетворені в «проліки». Термін «проліки» стосується сполук, які модифіковані певними хімічними групами, відовими в даній галузі техніки, і при введенні пацієнту ці групи зазнають біоперетворення з утворенням вихідної сполуки. Таким чином, проліки можуть розглядатись як сполуки відповідно до даного винаходу, що містять одну або більше спеціалізовану нетоксичну захисну

групу, яка тимчасово застосовується для зміни або для виключення властивості сполуки. У загальному аспекті «проліки» застосовують для поліпшення пероральної абсорбції. Докладне обговорення представлено в T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, які повністю включені сюди як посилання.

Деякі варіанти даного винаходу включають спосіб одержання фармацевтичної композиції для «комбінованої терапії», що включає змішування, принаймні, однієї сполуки відповідно до будь-якої представлені в даному описі сполуки, разом з, принаймні, одним відомим фармацевтичним агентом як описано нижче, і фармацевтично прийнятним носієм.

У деяких варіантах фармацевтичні агенти вибирають з групи, яка включає: сульфонілсечовини, меглітиніди, бігуаніди, інгібітори α -глюкозидази, агоністи активованого проліфераторами пероксизому рецептора- γ (тобто PPAR- γ), інсулін, аналоги інсуліну, інгібітори редуктази HMG-CoA, лікарські засоби для зниження рівня холестерину (наприклад, фібрати, які включають: фенофібрат, безафібрат, гемфіброзил, клофібрат і подібні; комплекси жовчних кислот, які включають: холестирамін, коlestипол і подібні; і ніацин), антитромбоцитарні засоби (наприклад, аспірин і антагоністи рецептора дифосфату аденозину, які включають: клопідогрел, тиклопідин і подібні), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи рецептора ангіотензину II і адипонектин.

Зазначено, що якщо модулятори рецептора RUP3 застосовують як активні інгредієнти у фармацевтичній композиції, вони не призначені для застосування тільки у людини, але і у інших не людноподібних ссавців. Безсумнівно, нещодавно просування в галузі лікування тварин показало, що необхідно приділити увагу застосуванню активних агентів, таких як модулятори рецептора RUP3, для лікування ожиріння у домашніх тварин (так як кішок і собак), і застосування модуляторів рецептора RUP3 у інших домашніх тварин, у яких не очевидно наявність хвороби або розладу (тобто призначених на їжу тварин, таких як корови, кури, риба і подібні). Фахівець в даній галузі техніки легко прийде до розуміння застосування таких сполук для подібних цілей.

Комбінована терапія

У контексті даного винаходу сполука формули (I) або її фармацевтична композиція може застосовуватись для модулювання активності захворювань, станів і/або розладів, медійованих рецептором RUP3, як представлено в даному описі. Приклади модулювання захворювань, медійованих активністю рецептора RUP3, включають лікування розладів, пов'язаних з метаболізмом. Розлади, пов'язані з метаболізмом, включають, але не обмежені ними, гіперліпідемію, діабет 1 типу, цукровий діабет 2 типу і пов'язані з ним стани, такі як, але не обмежені ними, коронарна хвороба серця, ішемічний інсульт, рестеноз після ангіопластики,

захворювання периферійних судин, кульгавість, що перемежається, інфаркт міокарду (наприклад, некроз і апоптоз), дисліпідемія, післяобідня ліпемія, стани погіршеної толерантності до глюкози (ПТГ), стани погіршеної глюкози в крові при голодуванні, метаболічний ацидоз, кетоз, артрит, ожиріння, остеопороз, гіпертонія, застійна серцева недостатність, гіпертрофія лівого шлуночка, захворювання периферійної артерії, діабетична ретинопатія, дегенерація жовтої плями, катаракта, діабетична нефропатія, гломерулосклероз, хронічна ниркова недостатність, діабетична невропатія, метаболічний синдром, синдром X, передменструальний синдром, коронарна хвороба серця, стенокардія, тромбоз, атеросклероз, інфаркт міокарду, скороминуща ішемічна атака, удар, судинний респектеноз, гіперглікемія, гіперінсулінемія, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, стійкість до інсуліну, погіршений метаболізм глюкози, стани погіршеної толерантності до глюкози, стани погіршеної глюкози в крові при голодуванні, ожиріння, еректильна дисфункція, розлади шкіри і з'єднувальної тканини, покриття виразками ніг і виразковий коліт, ендотеліальна дисфункція і погіршена податливість судин. У деяких варіантах розлади, пов'язані з метаболізмом, включають діабет I типу, діабет II типу, стани погіршеної толерантності до глюкози, стійкість до інсуліну, гіперглікемію, гіперліпідемію, гіпертригліцеридемію, гіперхолестеринемію, дисліпідемію і синдром X. Інші приклади модулювання захворювань, медіюваних рецептором RUP3, включають лікування ожиріння і/або надмірної ваги шляхом зниження поглинання їжі, викликання почуття насичення (тобто почуття ситості), контролю збільшення ваги, зниження маси тіла і/або впливу на метаболізм, такого, при якому пацієнт втрачає вагу і/або зберігає вагу.

Хоча сполуки відповідно до даного винаходу можуть вводитись як один активний фармацевтичний агент (тобто монотерапія), вони також можуть застосовуватись в поєднанні з іншими фармацевтичними агентами (тобто комбінована терапія) для лікування захворювань/станів/розладів, представлених в даному описі. Тому інший аспект даного винаходу включає способи профілактики і/або лікування розладів, пов'язаних з метаболізмом, або розладів, пов'язаних з вагою, таких як ожиріння, що включають введення пацієнту, за необхідності профілактики і/або лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до даного винаходу, наприклад, формули (I), в поєднанні з одним або більше додатковим фармацевтичним агентом, таким як представлений в даному описі.

Відповідні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватись в поєднанні зі сполуками і відповідно до даного винаходу, включають засоби проти ожиріння, такі як білок секреції аполіпопротеїну-V/перенесення мікосомного тригліцериду (аро-V/MTP), агоністи MCR-4, агоністи холесцистокініну-A (ССК-А), інгібітори повторного поглинання серотоніну і норепінефрину (наприклад, сибутрамін), симпатоміметичні агенти, агоністи β_3 адренергічного рецептора, агоністи допаміну (наприклад, бромокриптин), аналоги рецептора меланокит-

стимулюючого гормону, антагоністи канабіноїдного рецептора 1 [наприклад, SR141716: N-(піперидин-1-іл)-5-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метил-1H-піразол-3-карбоксамід], антагоністи гормону, що концентрує меланін, лептону (ОВ білок), аналогів лептину, агоністи рецептора лептину, антагоністи галаніну, інгібітори ліпази (такі як тетрагідроліпстатин, тобто Орлістат), анорексичні агенти (такі як агоніст бомбезину), антагоністи Нейропептиду-Y, тироміметичні агенти, дегідроепіандростерон або його аналоги, агоністи або антагоністи рецептора глюкокортикоїду, антагоністи рецептора орексину, антагоністи урокортин-зв'язувального білка, агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1, миготливі нейротрофічні фактори (такі як ASxokineTM, доступний від Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY і Procter&Gamble Company, Cincinnati, OH), споріднені агуті людські білки (AGPR), антагоністи рецептора греліну, антагоністи або зворотні агоністи рецептора гістаміну 3, агоністи рецептора нейромедину U, норадренергічні анорексичні агенти (наприклад, фентермін, мазиндол і подібні) і засоби, які придушують апетит (наприклад, бупропіон).

Інші агенти проти ожиріння, включаючи представлені вище агенти, добре відомі або легко доступні в світлі даного опису фахівцеві в даній галузі техніки.

У деяких варіантах агенти проти ожиріння вибирають з групи, яка включає орлістат, сибутрамін, бромокриптин, ефедрин, лептин і псевдоефедрин. В іншому варіанті сполуки відповідно до даного винаходу і комбіновану терапію вводять в поєднанні з вправами і/або розумною дієтою.

Повинно бути зрозуміло, що комбінована терапія сполук відповідно до даного винаходу з іншими агентами проти ожиріння, анорексичними агентами, агентами, які придушують апетит, та іншими спорідненими агентами не обмежена тими, які перераховані вище, але, в принципі, включають будь-яке поєднання з будь-яким фармацевтичним агентом або фармацевтичною композицією, що застосовується для лікування пацієнтів з надмірною вагою і ожирінням.

Інші придатні фармацевтичні агенти, на додаток до агентів проти ожиріння, які можуть застосовуватись в поєднанні зі сполуками і відповідно до даного винаходу, включають агенти, що застосовуються для лікування розладів, пов'язаних з метаболізмом і/або їх супутніх захворювань. Розлади включають, наприклад, але не обмежені ними, застійну серцеву недостатність, діабет I типу, діабет II типу, стани погіршеної толерантності до глюкози, стійкість до інсуліну, гіперглікемію, гіперліпідемію, гіпертригліцеридемію, гіперхолестеринемію, дисліпідемію, синдром X, ретинопатію, нефропатію і невропатію. Лікування одного або більше з представлених тут захворювань включає застосування одного або більше фармацевтичного агента, відомого в даній галузі техніки, що належить до наступних класів лікарських засобів, але не обмеженого ними: сульфонілсечовини, меглітиніди, бігуаніди, інгібітори α -глюкозидази, агоністи активованого проліфераторами пероксисоми рецептора- γ (тобто PPAR- γ),

інсулін, аналоги інсуліну, інгібітори редуктази HMG-CoA, лікарські засоби, які знижують рівень холестерину (наприклад, фібрати, які включають: фенофібрат, безафібрат, гемфіброзил, клофібрат і подібні; обмежувачі жовчних кислот, які включають: холестирамін, коlestипол і подібні; і ніацин), антитромбоцитарні агенти (наприклад, аспірин і антагоністи рецептора дифосфату аденозину, які включають: клопідогрель, тиклопідин і подібні), інгібітори ферменту, що перетворює ангіотензин, антагоністи рецептора ангіотензину II, адипонектин і подібні. Згідно з одним аспектом даного винаходу сполука відповідно до даного винаходу може застосовуватись в поєднанні з фармацевтичним агентом або агентами, що належить до одного або більше класів лікарських засобів, перерахованих в даному описі.

Повинно бути зрозуміло, що об'єм комбінованої терапії сполук відповідно до даного винаходу з іншими фармацевтичними агентами не обмежений тим, який вказаний в даному описі, вище і нижче, але, в принципі, включає будь-яке поєднання з будь-яким фармацевтичним агентом або фармацевтичною композицією, що застосовується для лікування захворювань, станів або розладів, які взаємопов'язані з пов'язаними з метаболізмом розладами.

Деякі варіанти даного винаходу включають способи лікування захворювання, розлади, стани або їх ускладнення, таких як перераховані в даному описі, що включають введення пацієнту, за необхідності такого лікування, терапевтично ефективної кількості або дози сполуки відповідно до даного винаходу в поєднанні з, принаймні, одним фармацевтичним агентом, вибраним з групи, яка включає: сульфонілсечовини, меглітиніди, бігуаніди, інгібітори α -глюкозидази, агоністи активованого проліфераторами пероксисоми рецептора- γ (тобто PPAR- γ), інсулін, аналоги інсуліну, інгібітори редуктази HMG-CoA, лікарські засоби, які знижують рівень холестерину (наприклад, фібрати, які включають: фенофібрат, безафібрат, гемфіброзил, клофібрат і подібні; обмежувачі жовчних кислот, які включають: холестирамін, коlestипол і подібні; і ніацин), антитромбоцитарні агенти (наприклад, аспірин і антагоністи рецептора дифосфату аденозину, які включають: клопідогрель, тиклопідин і подібні), інгібітори ферменту, що перетворює ангіотензин, антагоністи рецептора ангіотензину II і адипонектин. У деяких варіантах способи відповідно до даного винаходу включають сполуки відповідно до даного винаходу і фармацевтичні агенти, що вводяться роздільно. В інших варіантах сполуки відповідно до даного винаходу і фармацевтичні агенти вводяться разом.

Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватись в поєднанні зі сполуками і відповідно до даного винаходу, включають сульфонілсечовини. Сульфонілсечовини (СМ) являють собою лікарські засоби, які сприяють виділенню інсуліну з β клітин підшлункової залози шляхом передачі сигналів інсуліну через рецептори СМ в мембрани клітин. Приклади сульфонілсечовин включають глібурид, гліпізид, гліметірид та інші сульфонілсечовини, відомі в даній галузі техніки.

Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватись в поєднанні зі сполуками відповідно до даного винаходу, включають меглітиніди. Меглітиніди являють собою похідні бензойної кислоти, що представляють новий клас агентів, які підсилюють секрецію інсуліну. Ці агенти націлені на післяобідню гіперглікемію і демонструють ефективність, порівнянну з сульфонілсечовинами при зниженні HbA1c. Приклади меглітинідів включають репаглінід, натеглінід та інші меглітиніди, відомі в даній галузі техніки.

Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватись в поєднанні зі сполуками відповідно до даного винаходу, включають бігуаніди. Бігуаніди являють собою клас лікарських засобів, які стимулюють анаеробний гліколіз, підвищують чутливість до інсуліну в периферійних тканинах, інгібують абсорбцію глюкози з кишечника, придушують печінковий глюконеогенез та інгібують окислення жирних кислот. Приклади бігуанідів включають феноформін, метформін, буформін і бігуаніди, відомі в даній галузі техніки.

Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватись в поєднанні зі сполуками відповідно до даного винаходу, включають інгібітори α -глюкозидази. Інгібітори α -глюкозидази конкурентно інгібують травні ферменти, такі як α -амілаза, мальтаза, β -декстриназа, сакраза і т.д. в підшлунковій залозі і/або тонкому кишечнику. Оборотно інгібування інгібіторами α -глюкозидази уповільнює, зменшує або іншим чином знижує рівень глюкози в крові шляхом уповільнення перетравлювання крохмалю і цукру. Приклади інгібіторів α -глюкозидази включають акарбозу, N-(1,3-дигідрокси-2-пропіл)валіоламіну (родове найменування; воглібоза), міглітол та інгібітори α -глюкозидази, відомі в даній галузі техніки.

Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватись в поєднанні зі сполуками відповідно до даного винаходу, включають агоністи активованого проліфераторами пероксисоми рецептора- γ (тобто PPAR- γ). Агоністи активованого проліфераторами пероксисоми рецептора- γ являють собою клас сполук, які активують ядерний рецептор PPAR- γ і, тим самим, регулюють транскрипцію чутливих до інсуліну генів, залучених до контролю утворення, транспорту і використання глюкози. Агенти цього класу також сприяють регулюванню метаболізму жирних кислот. Приклади агоністів PPAR- γ включають розиглітазон, піоглітазон, тезаглітазар, нетоглітазон, GW-409544, GW-501516 і агоністи PPAR- γ , відомі в даній галузі техніки.

Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватись в поєднанні зі сполуками відповідно до даного винаходу, включають інгібітори редуктази HMG-CoA. Інгібітори редуктази HMG-CoA являють собою агенти, які також позначаються як сполуки Статину, які належать до класу лікарських засобів, які знижують рівень холестерину в крові шляхом інгібування редуктази гідроксиметилглютаніл CoA (HMG-CoA). Редуктаза HMG-CoA являє собою обмежувач швидкості фермент в біосинтезі холестерину. Статини знижують концентрації

ЛПНЩ в сироватці шляхом регулювання активності рецепторів ЛПНЩ і відповідальні за усунення ЛПНЩ з крові. Деякі характерні приклади сполук статину включають розувастатин, правастатин і його натрієві солі, ловастатин, атровастатин, флувастатин, церивастатин, розувастатин, пітавастатин, BMS «суперстатин» та інгібітори редуктази HMG-CoA, відомі в даній галузі техніки.

Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватись в поєднанні зі сполуками відповідно до даного винаходу, включають фібрати. Сполуки фібратів належать до класу лікарських засобів, які знижують рівні холестерину в крові шляхом інгібування синтезу і секреції тригліцеридів в печінці і активування ліпази ліпопротеїну. Відомо, що фібрати активують рецептори, активовані проліфераторами пероксисоми, і викликають експресію ліпази ліпопротеїну. Приклади сполук фібратів включають безафібрат, беклобрат, бініфібрат, циплофібрат, клінофібрат, клофібрат, клофібринова кислота, етофібрат, фенофібрат, гемфіброзил, нікофібрат, піріфібрат, роніфібрат, симфібрат, теофібрат і фібрати, відомі в даній галузі техніки.

Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватись в поєднанні зі сполуками відповідно до даного винаходу, включають інгібітори ферменту, що перетворює ангіотензин (ACE). Інгібітори ферменту, що перетворює ангіотензин, належать до класу лікарських засобів, які частково знижують рівні глюкози в крові, а також знижують кров'яний тиск шляхом інгібування ферментів, що перетворюють ангіотензин. Приклади інгібіторів ферменту, що перетворює ангіотензин, включають каптоприл, еналаприл, алацеприл, делаприл; раміприл, лізіноприл, імідаприл, беназеприл, церонаприл, цилазаприл, еналаприлат, фозиноприл, мовелтоприл, периндоприл, квінаприл, спіраприл, темокаприл, трандолаприл та інгібітори ферменту, що перетворює ангіотензин, відомі в даній галузі техніки.

Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватись в поєднанні зі сполуками відповідно до даного винаходу, включають антагоністи рецептора ангіотензину II. Антагоністи рецептора ангіотензину II націлені на підтип 1 рецептора ангіотензину II (тобто AT1) і надають сприятливу дію на гіпертонію. Приклади антагоністів рецептора ангіотензину II включають лозартан (і його калієву сіль) і антагоністи рецептора ангіотензину II, відомі в даній галузі техніки.

Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватись в поєднанні зі сполуками відповідно до даного винаходу, включають інгібітори синтезу сквалену. Інгібітори синтезу сквалену належать до класу лікарських засобів, які знижують рівні холестерину в крові шляхом інгібування синтезу сквалену. Приклади інгібіторів синтезу сквалену включають (S)- α -[біс[2,2-диметил-1-оксопропокси)-метокси]фосфініл]-3-феноксibenзолбутансульфонову кислоту, монокалієву сіль (BMS-188494) та інгібітори синтезу сквалену, відомі в даній галузі техніки.

Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватись в поєднанні зі сполуками відповідно до даного винаходу, включають, але не обме-

жені ними, агоністи аміліну (наприклад, прамлінгид), агенти, що підвищують секрецію інсуліну (наприклад, агоністи GLP-1; ексендин-4; інсулінотропін (NN211)); інгібітори дипептидилпептидази (наприклад, NVP-DPP-728), інгібітори ацил CoA холестерин ацетилтрансферази (наприклад, Езетимібе, ефлуцимібе і подібні сполуки), інгібітори абсорбції холестерину (наприклад, езетимібе, памаквезид і подібні сполуки), інгібітори білка перенесення складного ефіру холестерину (наприклад, CP-529414, JTT-705, CETi-1 і подібні сполуки), інгібітори білка перенесення мікросомного тригліцериду (наприклад, імплітапід і подібні сполуки), модулятори холестерину (наприклад, NO-1886 і подібні сполуки), модулятори жовчних кислот (наприклад, GT103-279 і подібні сполуки), модулятори сигнального шляху інсуліну, такі як інгібітори білка тирозинфосфатаз (PTPаз), не маленькі молекулярні міметичні сполуки та інгібітори амідотрансферази глутамін-фруктоза-6-фосфату (GFAT), сполуки, що впливають на дисрегулювання печінкової глюкози, такі як інгібітори глюкоза-6-фосфатази (G6Pаз), інгібітори фруктоза-1,6-біфосфатази (F-1,6-BPаз), інгібітори глікоген фосфорилази (GP), антагоністи рецептора глюкагону та інгібітори фосфоенолпірувату карбоксикінази (PEPCK), інгібітори пірувату дегідрогенази кінази (PDHK), поліпшувачі чутливості до інсуліну, поліпшувачі секреції інсуліну, інгібітори випорожнення шлунку, α_2 -адренергічні антагоністи і агоністи рецептора ретиноїду X (RXR).

Відповідно до даного винаходу, поєднання може здійснюватись змішуванням відповідних активних компонентів, або разом, або незалежно, з фізіологічно прийнятним носієм, наповнювачем, зв'язувальним агентом, розріджувачем і т.д., як описано вище, і введенням суміші або сумішей або перорально, або не перорально, у вигляді фармацевтичної композиції. Якщо сполуки або суміш сполук формули (I) вводять у вигляді комбінованої терапії з іншою активною сполукою, терапевтичний агент може бути приготований у вигляді окремих фармацевтичних композицій, що даються одночасно або в різний час, або терапевтичний агент може вводитись у вигляді єдиної композиції.

Інші галузі застосування

Інший об'єкт даного винаходу стосується мічених сполук формули (I), які можуть застосовуватись не тільки в радіо-візуалізації, але також в дослідженнях, *in vitro* і *in vivo*, для локалізації і кількісного аналізу рецептора RUP3 у зразках тканин, включаючи людські, і для ідентифікації лігандів рецептора RUP3 шляхом інгібування зв'язування з міченою сполукою. Іншим об'єктом даного винаходу є розробка нових аналізів рецептора RUP3, які включають такі мічені сполуки.

Даний винахід включає мічені ізотопами сполуки формули (I) і будь-які їх підвиди, такі як, але не обмежені ними, сполуки формули (Ia) формули (IIIo). «Мічені ізотопами» або «мічені» сполуки включають такі сполуки, які ідентичні описаним тут сполукам, але в яких один або більше атомів замінені або заміщені атомом, що має атомну масу або масове число, яке відрізняється від атомної маси або масового числа, звичайно існуючого в

природі (тобто природного). Придатні радіонукліди, які можуть бути введені в сполуки відповідно до даного винаходу, включають, але не обмежені ними, ^2H (що також позначається як D для дейтерію), ^3H (що також позначається як T для тритію), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I і ^{131}I . Радіонуклід, що вводиться в дану мічену сполуку, залежить від певного застосування такого міченої сполуки. Наприклад, для мічення рецептора RUP3 *in vitro* і порівняльних досліджень, найбільш корисними є сполуки, в які введені ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S . Для радіо-візуалізації звичайно найбільш переважними є ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br або ^{77}Br .

Зрозуміло, що «радіоміченою» або «міченою сполукою» є сполука формули (I), в яку введений, принаймні, один радіонуклід; У деяких варіантах радіонуклід вибирають з групи, яка включає ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S і ^{82}Br .

Певні мічені ізотопами сполуки відповідно до даного винаходу застосовують в дослідженнях сполуки і/або розподілу у субстратних тканинах. У деяких варіантах радіонуклідні ізотопи ^3H і/або ^{14}C застосовуються в таких дослідженнях. Далі, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто ^2H) може дати певні терапевтичні переваги, виникаючі внаслідок більшої метаболічної стабільності (тобто збільшення періоду напіврозпаду *in vivo* або знижені вимоги до дозування) і, отже, можуть бути переважними в деяких випадках. Мічені ізотопами сполуки відповідно до даного винаходу звичайно одержують методами, аналогічними тим, які описані на схемах вище і у прикладах нижче, замінюючи міченим ізотопами реагентом не мічений ізотопами реагент. Інші методи синтезу, що застосовуються, описані нижче. Більш того, повинно бути зрозумілим, що всі атоми, представлені у сполуках відповідно до даного винаходу, можуть бути або звичайними ізотопами таких атомів, або більш рідкими радіоізотопами або не радіоактивними ізотопами.

Способи синтезу для введення радіоізоотопів в органічні сполуки, що застосовуються, до сполук відповідно до даного винаходу, добре відомі в даній галузі техніки. Такі методи синтезу, наприклад, методи введення рівнів активності тритію в цільову молекулу, включають:

A. Каталітичне відновлення з газоподібним тритієм - цей метод звичайно дає продукти з високою питомою активністю і вимагає галогенованих або ненасичених попередників.

B. Відновлення з $[^3\text{H}]$ боргідридом натрію - цей метод є таким, що досить дорого коштує і вимагає попередників, які містять функціональні групи, що відновлюються, такі як альдегіди, кетони, лактони, складні ефіри і подібні.

C. Відновлення з $[^3\text{H}]$ алюмогідридом літію - цей метод дає продукти з практично теоретичною питомою активністю. Він також вимагає попередників, які містять функціональні групи, що відновлюються, такі як альдегіди, кетони, лактони, складні ефіри і подібні.

D. Мічення обробкою газоподібним тритієм - цей метод включає обробку попередників, що міс-

тять змінні протони, газоподібним тритієм у присутності відповідного каталізатора.

E. N-Метилування із застосуванням $[^3\text{H}]$ метилйодиду - цей метод звичайно застосовують для одержання (^3H) продуктів O-метилу або N-метилу обробкою придатних попередників (^3H) метилйодидом з високою питомою активністю. Цей метод, загалом, дає більш високу питому активність, таку як, наприклад, близько 70-90 Ки/ммоль.

Методи синтезу для введення рівнів активності ^{125}I в цільову молекулу включають:

A. Реакція Сандмейєра і подібні - цей метод дозволяє трансформувати амін арилу або гетероарилу в сіль діазонію, таку як тетрафторборат, і, отже, в ^{125}I мічену сполуку із застосуванням Na^{125}I . Представлений метод описаний у Zhu, D.-G. and co-workers in J. Org. Chem. 2002, 67, 943-948.

B. Орто ^{125}I йодування фенолів - цей спосіб дозволяє введення ^{125}I в орто положення фенолу як описано у Collier, T. L. and co-workers in J. Labeled Compd Radiopharm. 1999, 42, S264-S266.

C. Обмін броміду арилу і гетероарилу з ^{125}I - цей метод звичайно являє собою двохстадійний спосіб. Перша стадія являє собою перетворення броміду арилу або гетероарилу у відповідну проміжну сполуку триалкілолова із застосуванням, наприклад, реакції, каталізованої Pd [тобто $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$] або із застосуванням арил- або гетероариллітію, у присутності галогеніду три-алкілолова або гексаалкілдіолова [тобто $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]. Представлений метод описаний у Bas, M.-D. and co-workers in J. Labeled Compd Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

Радіомічена сполука рецептора RUP3 формули (I) може застосовуватись у скринінгових дослідженнях для ідентифікації/оцінки сполук. У загальних термінах, нещодавно синтезована або ідентифікована сполука (тобто тестова сполука) може оцінюватись на предмет її здатності знижувати зв'язування «радіоміченої сполуки формули (I)» з рецептором RUP3. Отже, здатність сполуки, що тестується, конкурувати з «радіоміченою сполукою формули (I)» у зв'язуванні з рецептором RUP3 безпосередньо зіставляється з її спорідненістю зв'язування.

Мічені сполуки відповідно до даного винаходу зв'язуються з рецептором RUP3. В одному варіанті мічена сполука має IC_{50} менше ніж близько 500 мкМ, в іншому варіанті мічена сполука має IC_{50} менше ніж близько 100 мкМ, у ще одному варіанті мічена сполука має IC_{50} менше ніж близько 10 мкМ, у ще одному варіанті мічена сполука має IC_{50} менше ніж близько 1 мкМ, і у ще одному варіанті мічений інгібітор має IC_{50} менше ніж близько 0,1 мкМ.

Інші способи застосування описаних рецепторів і методи їх одержання будуть очевидні фахівцям в даній галузі техніки на основі, крім іншого, огляду даного опису.

Зрозуміло, що немає необхідності здійснювати стадії і способи відповідно до даного винаходу певну кількість разів або в певній послідовності. Додаткові об'єкти, переваги і нові характеристики даного винаходу будуть очевидні фахівцям в даній галузі техніки при вивченні представлених нижче

прикладів, які є ілюстративними і не обмежують об'єм даного винаходу.

Приклади

Приклади представлені для подальшого визначення винаходу, однак, без обмеження даного винаходу специфікою представлених прикладів.

Приклад 1

96-ямкові дослідження мембрани циклічного АМФ для RUP3

Матеріали:

1) Набір Adenyl cyclase Activation Flashplate Assay kit від Perkin Elmer - 96-ямок (SMP004B) та ізотопний індикатор ^{125}I (NEX130), які постачаються в наборі. Зберігати в холодильнику, в коробці, і не піддавати Flashplates дії світла.

2) Фосфокреатин - Sigma P-7936

3) Креатинфосфокіназа - Sigma C-3755

4) GTP - Sigma G-8877

5) АТФ-SigmaA-2383

6) IBMX-Sigma 1-7018

7) Hepes - 1M розчин в дистильованій воді Gibco #15630080

8) MgCl_2 - Sigma M-1028 1M розчин

9) NaCl - Sigma S6546 5M розчин

10) Набір Bradford Protein Assay Kit - Biorad #5000001

11) Проклін 300 - Sigma #4-8126

Зв'язувальний буфер - фільтрують через 45-мікронний фільтр Nalgene і зберігають в холодильнику. Всі буфери і мембрани необхідно зберігати холодними (в льодяній посудині) при проведенні дослідження.

2 mM Hepes, pH7,4

1 mM MgCl_2

100 mM NaCl

2X регенеруючий буфер (роблять в зв'язувальному буфері):

20 mM фосфокреатин (1,02 г/200 мл зв'язувального буфера)

20 одиниць креатинфосфокінази (4 мг/200 мл)

20 мкМ GTP (роблять до 10,46 мг/мл у зв'язувальному буфері і додають 200 мкл/200 мл)

0,2 mM АТФ (22,04 мг/200 мл)

100 mM IBMX (44,4 мг IBMX спочатку розчиняють в 1 мл 100% ДМСО) і потім додають повну кількість до 200 мг буфера).

Регенеруючий буфер може бути аліквотований на 40-45 мл порції (в 50 мл стерильних пробірках) і його зберігають замороженим аж до 2 місяців. Просто вміщують пробірку в хімічну склянку при кімнатній температурі для відтавання регенеруючого буфера в день проведення дослідження.

А. Методика дослідження

1) Піпетують 50 мкл регенеруючого буфера у всі 96 ямок із застосуванням 8-канального пристрою для піпетування Matrix 1250.

2) Піпетують 5 мкл ДМСО в колонки 1 і колонки 11 і 12.

3) Піпетують 50 мкл цАМФ стандарти в колонки 11 і 12 в наступному форматі: 50 пмоль/ямку для неочищеного А, 25 пмоль/ямку для неочищеного В, 12,5 пмоль/ямку для неочищеного С, 5 пмоль/ямку для неочищеного D, 2,5 пмоль/ямку для неочищеного Е, 1,25 пмоль/ямку для неочи-

щеного F, 0,5 пмоль/ямку для неочищеного G і 0 пмоль/ямку (тільки буфер) для неочищеного Н.

4) Піпетують 5 мкл сполук з кожної ямки планшета для розведення сполуки, для одержання IC_{50} , із застосуванням наступної схеми розведення:

Ямка Н: 400 мкМ сполуки (кінцева концентрація сполуки в реакційній суміші=5/100х400 мкМ=20 мкМ);

Ямка G: 1:10 розведення ямки Н (тобто 5 мкл сполуки їх ямки Н+45 мкл 100% ДМСО) (кінцева концентрація=2 мкМ);

Ямка F: 1:10 розведення ямки G (кінцева концентрація=0,2 мкМ);

Ямка E: 1:10 розведення ямки F (кінцева концентрація=0,02 мкМ);

Ямка D: 1:10 розведення ямки E (кінцева концентрація=0,002 мкМ);

Ямка C: 1:10 розведення ямки D (кінцева концентрація=0,0002 мкМ);

Ямка B: 1:10 розведення ямки C (кінцева концентрація=0,00002 мкМ);

Ямка A: 1:10 розведення ямки B (кінцева концентрація=0,000002 мкМ).

IC_{50} або EC_{50} дані тричі. Тому один Flashplate може застосовуватись для 3 сполук, (тобто колонки 2, 3 і 4 для сполуки №1, колонки 5, 6 і 7 для сполуки №2 і колонки 8, 9 і 10 для сполуки №3).

5) Додають 50 мкл мембран RUP3 у всі ямки в колонках від 2 до 10. (До початку дослідження заморожені коржик мембран для RUP3 і CMV (клітини, трансфіковані експресуючим плазмідом, що не містить послідовності RUP3) суспендують у зв'язувальному буфері, звичайно в 1 мл зв'язувального буфера на 1 планшет мембран. Мембрани зберігають на льоду весь час, і застосовують політрон (політрон Brinkmann, модель № PT-3100) (установки 6-7 протягом 15-20 секунд) для одержання гомогенної суспензії мембран). Концентрація білка визначається за допомогою набору для дослідження білка Bradford згідно з інструкцією, прикладеною до набору, застосовуючи стандарт, що поставляється в наборі, як посилення. Концентрацію білка мембран доводять зв'язувальним буфером таким чином, щоб 50 мкл мембран=15 мг білка (тобто 0,3 мг/мл білка).

6) У колонку 1, ямки А, В, С і D, додають 50 мкл мембран RUP3. В ямки Е, F, G і Н додають 50 мкл мембран CMV (мембрани CMV мають ту ж концентрацію білка, що і мембрани RUP3).

7) Інкубують протягом 1 години при кімнатній температурі при перемішуванні на платформному обертовому шейкері. При перемішуванні накривають фольгою.

8) Через 1 годину додають (у всі 96 ямок) 100 мкл ізотопного індикатора ^{125}I в буфері для визначення, що поставляється в наборі Flashplate плюс проклін, одержаному таким чином:

Піпетують на 10 мл Flashplate: 100 мл буфера для визначення+1 мл ^{125}I +0,2 мл прокліну (проклін допомагає зупинити утворення цАМФ). Якщо планшетів менше, одержують меншу кількість суміші буфера для визначення.

9) Струшують планшети на обертовому платформному шейкері протягом 2 годин, накриваючи планшети свинцевими пластинами.

10) Герметично закривають планшети кришками з пластикової плівки, що поставляються в наборі Flashplate.

11) Зчитують планшети із застосуванням лічильника TRILUX 1450 Microbeta Counter. Для визначення протоколу зчитування, що застосовується, див. кришку лічильника.

12) Дані аналізують з допомогою Arena Database відповідно до не злитого RUP3, IC₅₀, EC₅₀ для 96-ямкового дослідження мембран цАМФ, і номери сполук і концентрації сполук повинні бути введені користувачем.

В. Критерії мембран циклази

1) Сигнал/перешкода:

Прийнятне співвідношення сигнал/перешкода для RUP3 може варіювати від 4 до 6. Необроблені значення карт/хв. приблизно від 1800 до 2500 для RUP3 і 3500-4500 для CMV. Карт/хв. (або зрештою пмоль цАМФ/ямку) не можуть виходити за межі стандартної кривої, і не повинні наближатись до ямки А стандартної кривої (50 пмоль/ямку) і ямки Н (немає цАМФ). Звичайно пмоль цАМФ, що виробляється RUP3, складають від близько 11 до 13 пмоль/ямку (для 15 мкг/ямку білка), і для CMV складають від 2 до 3 пмоль/ямку (для 15 мкг білка/ямку).

2) Стандартна крива:

Нахил повинен бути лінійним і «вуси» для дублікатів повинні бути дуже маленькими. Контролі рецептора з CMV не можуть бути поза шкалою стандартної кривої, як описано вище. Якщо контролі рецептора виходять за верхню межу стандартної кривої, тобто 50 пмоль/ямку або вище, необхідно повторити експеримент із застосуванням меншої кількості білка. Однак такий випадок не повинен виникнути при короткочасно трансфікованих мембранах RUP3 (10 мкг ДНК/15 см планшет, із застосуванням 60 мкл ліпофектаміну, і приготуванням мембран через 24 години після трансфікування).

3) IC₅₀ або EC₅₀ криві повинні бути 100% (+ або - 20%) від контрольних мембран RUP3 у верхній межі, і повинні бути 0 (або аж до 20%) в нижній межі. Стандартна помилка потрійних визначень повинна бути + або - 10%.

С. Стимулювання цАМФ в клітинах HIT-T15

HIT-T15 (ATCC CRL#1777) являють собою колонії виробляючих інсулін клітин хом'яка, що обезсмертилися. Ці клітини експресують RUP3 і, тому, можуть застосовуватись для оцінки здатності лігандів RUP3 стимулювати або інгібувати акумулювання цАМФ через їх ендogenous експресований рецептор. У цьому дослідженні клітини вирощують до 80% злиття і потім розподіляють в 96-ямковий Flashplate (50000 клітин/ямку) для визначення цАМФ через «cAMP Flashplate Assay» (NEN, кат. № SMP004). Коротко, клітини вміщують в покриті анти-цАМФ антитілами ямки, які містять або носій, тестований ліганд(и) в цільовій концентрації, або 1 мкМ форсколіну. Останній є прямим активатором аденілілциклази і служить як позитивний контроль для стимулювання цАМФ в клітинах HIT-T15. Всі

умови тестують тричі. Через 1 годину інкубування для стимулювання цАМФ в кожному ямку додають Detection Mix, що містить 1251-цАМФ, і планшет інкубують протягом ще 1 години. Потім ямки відсмоктують для видалення непов'язаного ¹²⁵I-цАМФ. Пов'язаний ¹²⁵I-цАМФ визначають за допомогою Wallac Microbeta Counter. Кількість цАМФ в кожному зразку визначають порівнянням зі стандартною кривою, одержаною вміщенням відомих концентрацій цАМФ в деякі ямки планшета.

D. Стимулювання секреції інсуліну в клітинах HIT-T15

Відомо, що стимулювання цАМФ в клітинах HIT-T15 спричиняє збільшення секреції інсуліну, коли концентрація глюкози в середовищі культивування змінюється від 3 мМ до 15 мМ. Таким чином, ліганди RUP3 також можуть бути тестовані на їх здатність стимулювати залежну від глюкози секрецію інсуліну (GSIS) в клітинах HIT-T15. У цьому дослідженні 30000 клітин/ямку в 12-ямковому планшеті інкубують в середовищі для культивування, яке містить 3 мМ глюкози і не містить сироватку, протягом 2 годин. Потім середовище змінюють; в ямки додають середовище, що містить або 3 мМ, або 15 мМ глюкози, і в обох випадках середовище містить або носій (ДМСО), або ліганд RUP3 в цільовій концентрації. У деякі ямки додають середовище, що містить 1 мкМ форсколіну як позитивний контроль. Всі умови тестують тричі. Клітини інкубують протягом 30 хвилин, і кількість інсуліну, виділеного в середовище, визначають за допомогою ELISA, використовуючи набір або від Peninsula Laboratories (кат. № ELIS-7536), або Crystal Chem Inc. (кат. № 90060).

E. Стимулювання секреції інсуліну в ізольованих острівцях щурів

Аналогічно з клітинами HIT-T15, відомо, що стимулювання цАМФ в ізольованих острівцях щура спричиняє підвищення секреції інсуліну, якщо концентрація глюкози в середовищі для культивування змінюється від 60 мг/дл до 300 мг/дл. RUP3 являє собою ендogenous експресований GPCR у виробляючих інсулін клітинах острівців щурів. Таким чином ліганди RUP3 також можуть бути тестовані на здатність стимулювати GSIS в культурах острівців щура. Це дослідження проводять таким чином:

A. Вибирають 75-150 еквівалентів острівців (IEQ) для кожних умов дослідження із застосуванням анатомічного мікроскопа. Інкубують протягом ночі в середовищі для культивування з низьким вмістом глюкози. (Необов'язково).

B. Рівномірно розділяють острівці на різні зразки по 25-40 еквівалентів острівців на зразок. Переносять в 40 мкм меш стерильні клітинні сита в ямки 6-ямкового планшета з 5 мл середовища для досліджень з низьким вмістом глюкози (60 мг/дл) Krebs-Ringers Buffer (KRB).

C. Інкубують протягом 30 хвилин (1 година, якщо пропущена нічна стадія) при температурі 37°C і 5% CO₂. Зберігають надосадкові рідини, якщо для RIA бажаний позитивний контроль.

D. Переносять сита з острівцями в нові клітини з 5 мл/ямку KRB з низьким вмістом глюкози. Це стадія другого передінкубування, і вона служить

для видалення залишкового або перехідного інсуліну з середовища для культивування. Інкують протягом 30 хвилин.

Е. Переносять сита в наступні ямки (точка 1) з 4 або 5 мл KRB з низьким вмістом глюкози. Інкують при температурі 37°C протягом 30 хвилин. Збирають надосадкові рідини в поліпропіленові пробірки з низьким зв'язуванням, заздалегідь мічені для ідентифікації, і зберігають в холоді.

Ф. Переносять сита в ямки з високим вмістом глюкози (300 мг/дл, що еквівалентно 16,7 mM). Інкують і збирають надосадкові рідини як описано вище. Промивають острівці в ситах в розчині з невеликим вмістом глюкози для видалення залишкового інсуліну. Якщо промивки збирають для аналізу, застосовують одну ямку з промивкою для кожної умови (тобто трьох повторів).

Г. Переносять сита в кінцеві ямки з середовищем для досліджень з низьким вмістом глюкози (точка 2). Інкують і збирають надосадкові рідини як описано вище.

Н. Центрифугують надосадкові рідини в холодному стані при 1800 об./хв. протягом 5 хвилин при температурі 4-8°C для видалення невеликих острівців/частини острівців, які пройшли через 40 мш. Видаляють всі нижчі острівці 0,5 мл, і розподіляють двічі в заздалегідь мічені пробірки з низьким зв'язуванням. Заморожують і зберігають при температурі <-20°C до моменту визначення концентрації інсуліну.

І. Визначення інсуліну проводять як описано вище, або в Linco Labs як звичайний сервіс, використовуючи їх щурячий інсулін RIA (кат. № RI-13K).

Приклад 2

А. RT-PCR аналіз експресії RUP3 в людських тканинах (Фіг. 1А).

RT-PCR застосовують для визначення розподілу RUP3 в тканинах. Олігонуклеотиди, що застосовуються для PCR, мають наступні послідовності:

ZC47: 5'-CATTGCCGGGCTGTGGTTAGTGTC-3' (передній праймер), (SEQ ID NO:3);

ZC48: 5'-GGCATAGATGAGTGGGTTGAGCAG-3' (зворотний праймер), (SEQ ID NO:4);

і кДНК панелі множини тканин людини (MTC, Clontech) застосовують як зразки (1 нг кДНК на ампліфікацію PCR). PCR проводять із застосуванням Platinum PCR SuperMix (Life Technologies, Inc.; інструкції виробника додаються) в 50 мкл реакційному середовищі в наступній послідовності: стадія 1, 95°C протягом 4 хв.; стадія 2, 95°C протягом 1 хв.; стадія 3, 60°C протягом 30 сек.; стадія 4, 72°C протягом 1 хв.; і стадія 5, 72°C протягом 7 хв. Стадії 2-4 повторюють 35 разів.

Одержані реакції PCR (15 мкл) завантажують в 1,5% агарозний гель для аналізу RT-PCR продуктів, і специфічний ДНК фрагмент з 466 базовою парою, який представляє RUP3, специфічно збільшують з кДНК з підшлункової залози. Низька експресія також очевидна у підділянках мозку.

В. Аналіз точок-плям кДНК експресії RUP3 в людських тканинах (Фіг. 1В).

Результати RT-PCR аналізу далі підтверджують в аналізі точок-плям кДНК. У цьому дослідженні мембрану точок-плям, що містить кДНК з 50 людських тканин (Clontech), схрещують з ³²P-

радіоміченою пробєю ДНК, що має послідовності, одержані з людського RUP3. Сигнали схрещування видні в підшлунковій залозі та ембріональній печінці, що дозволяє передбачити експресію RUP3 цими тканинами. В інших аналізованих тканинах значної експресії виявлено не було.

С. Аналіз RUP3 RT-PCR з ізольованими людськими панкреатичними острівцями Лангерганса (Фіг. 1С).

Подальший аналіз RUP3 за допомогою RT-PCR і виділеними людськими панкреатичними острівцями Лангерганса показав сильну експресію RUP3 в острівкових клітинах, але не в контрольних зразках.

Д. Аналіз експресії RUP3 в щурячій кДНК за допомогою RT-PCR (Фіг. 1D).

Експресію RUP3 далі аналізують в щурячій кДНК за допомогою методики RT-PCR. Тканину кДНК, що застосовується для цього дослідження, одержують від Clontech за винятком гіпоталамусу і острівців, які готують своїми силами. Концентрації кожного зразка кДНК нормалізують через контрольний RT-PCR аналіз допоміжного гена GAPDH перед дослідженням експресії RUP3. Олігонуклеотиди, що застосовуються для PCR, мають наступні послідовності:

щурячий RUP3 («rRUP3») передній: 5'-CATGGGCCCTGCACCTTCTTTG-3' (SEQ ID NO:5);

rRUP3 зворотний: 5'-GCTCCGGATGGCTGATGATAGTGA-3' (SEQ ID NO:6).

PCR проводять із застосуванням Platinum PCR SuperMix (Life Technologies, Inc.; інструкції виробника додаються) в 50 мкл реакційному середовищі в наступній послідовності: стадія 1, 95°C протягом 4 хв.; стадія 2, 95°C протягом 1 хв.; стадія 3, 60°C протягом 30 сек.; стадія 4, 72°C протягом 1 хв.; і стадія 5, 72°C протягом 7 хв. Стадії 2-4 повторюють 35 разів.

Одержані реакції PCR (15 мкл) завантажують в 1,5% агарозний гель для аналізу RT-PCR продуктів, і специфічний ДНК фрагмент з 547 базовою парою, який представляє RUP3, специфічно збільшують з кДНК з підшлункової залози, показуючи профіль експресії, схожий з людським. Необхідно відмітити сильну експресію, виявлену у виділених острівцях і гіпоталамусі.

Приклад 3

Експресія білка RUP3 в обмежених β-клітинах ліній панкреатичних острівців (Фіг. 2).

А. Поліклональні анти-RUP3 антитіла одержують у кроликах (Фіг. 2А).

Кроликів імунізують антигенним пептидом з послідовністю, одержаною з щурячого RUP3 («rRUP3»).

Послідовність пептиду: RGPRTRESAYHIVTISHPELDG (SEQ ID NO:7) і вона на 100% ідентична з мишачим RUP3 у відповідній ділянці. Цистеїновий залишок вводять в N-закінчення даного антигенного пептиду для сприяння поперечному зшиттю KLH до введення кроликам. Одержану анти-сироватку («анти-rRUP3») і відповідну передімунну сироватку («пре-rRUP3») тестують на імунореактивність по відношенню до мишачого RUP3 в імуноблот-аналізі (смуги 1-4). У цьому дослідженні злитий білок GST-RUP3 легко

розпізнається анти-rRUP3 антисироваткою (смуга 4), але не передімною сироваткою (смуга 2). Імунореактивний сигнал може бути ефективно усунений, якщо імуноблот-аналіз проводять у присутності надлишку антигенного пептиду (смуга 6).

В. Експресія RUP3 в β -клітинах панкреатичних островців, що виробляють інсулін (Фіг. 2B).

Підшлункову залозу щура окроплюють 4% параформальдегідом (ПФА) в ФБФР і занурюють в ОСТ середовище для занурення. Одержують деякі мікронних зрізів, закріплюють на предметному склі та імунозабарвлюють або пре-rRUP3 (Фіг. 2B, панелі а) або анти-rRUP3 антисироваткою (Фіг. 2B, панелі с і е) з подальшим вторинним забарвленням осялчим анти-кроликовим IgG, кон'югованим з флуорохромом Cy-3. Кожний зріз також імунозабарвлюють моноклональним антиінсуліновим антитілом (Santa Cruz, Фіг. 2B, панелі b і d) як первинне забарвлення, вторинне забарвлення проводять осялчим антимишачим IgG, кон'югованим з FITC або козячим антиглюкагоновим антитілом (Santa Cruz, Фіг. 2B, панель f) і осялчим антикозячим IgG, зв'язаним з FITC. Імунофлуоресцентні сигнали досліджують під флуоресцентним мікроскопом. Було виявлено, що RUP3 експресується в клітинах, що виробляють інсулін (панелі с і d), але не у виробляючих глюкагон клітинах (панелі е і f). Ці дані демонструють, що RUP3 експресується в β клітинах, але не в β клітинах панкреатичних островців щура. Аналогічні результати одержані при дослідженні експресії RUP3 в зрізах підшлункової залози миші.

Приклад 4

Функціональна активність RUP3 in vitro (Фіг. 3).

Було встановлено, що RUP3 стимулює вироблення цАМФ шляхом співтрансфекції 293 клітин с: (1) репортером CRE-Люциферази, де здатність стимулювати вироблення люциферази світляків залежить від підвищеної кількості цАМФ в клітинах, і (2) плазмідом експресії, що кодує людську форму RUP3 (Фіг. 3A). Необхідно зазначити, що клітини, ізо-трансфіковані з плазмідом експресії, що не містить послідовності RUP3 («CMV» на Фіг. 3A), володіють дуже незначною активністю люциферази, де клітини трансфікують плазмідом експресії, що кодує RUP3 («RUP3» на Фіг. 3A) володіють, принаймні, 10-кратною активністю люциферази. Це показує, що RUP3 стимулює вироблення цАМФ при введенні в 293 клітини. Ця властивість RUP3 зберігається в різних видах, оскільки RUP3 хом'яка стимулює активність люциферази при введенні в 293 клітини аналогічно тому, як описано для людського RUP3 (Фіг. 3B).

Встановлено, що при збільшенні цАМФ у виробляючих інсулін клітинах підшлункової залози, ці клітини демонструють здатність виділяти інсулін при збільшенні концентрації глюкози. Для визначення того, чи спричиняє RUP3 поліпшене виділення інсуліну в залежності від глюкози, застосовують людський RUP3, що містить ретровірус, для створення клітин Tu6, які експресують високі рівні RUP3. Клітини Tu6 виробляють інсулін, але не експресують суттєві рівні RUP3 і не демонструють нормальне збільшення виділення інсуліну при збільшенні глюкози в середовищі для культивування.

Як показано на Фіг. 3C, клітини Tu6 перетворені контрольним вірусом, який не містить рецептора, все ще здатні виробляти інсулін, але не демонструють збільшення секреції інсуліну при підвищенні концентрації глюкози в середовищі для культивування від 1 mM до 16 mM. Навпаки, клітини Tu6, перетворені ретровірусом, що містить RUP3, демонструють значне виділення інсуліну в залежності від глюкози, (Фіг. 3C).

Приклад 5

In vivo вплив агоністів RUP3 на гомеостаз глюкози у мишей.

А. Пероральний тест на толерантність до глюкози (oGTT)

Самців мишей C57b1/6J віком приблизно 8 тижнів піддають голодуванню протягом 18 годин і випадково групують (n=5) для одержання агоністу RUP3 (або сполуки B3, або B124) в дозі 1, 3 або 10 мг/кг. Сполуки дають перорально через шлунковий зонд (п.о., об'єм 10 мл/кг). В момент часу 0 оцінюють рівні глюкози в крові за допомогою глюкометра (Elite XL, Bayer) і мишам вводять або носій (20% гідроксипропіл-бета-циклодекстрин), або сполуку, що тестується. Через тридцять хвилин після введення сполуки, що тестується, знов оцінюють рівні глюкози в крові, і мишам перорально вводять глюкозу в дозі 3 г/кг. Потім проби глюкози в крові беруть через 20 хв., 40 хв., 60 хв. і 120 хв. після цього моменту часу. У таблиці 6 показаний середній процент інгібування відхилення глюкози для кожної сполуки, що тестується, середнє для п'яти тварин в кожній групі, що обробляється. Ці результати демонструють, що агоністи RUP3, сполуки B3 і B124, знижують рівень глюкози в крові в залежності від дози у мишей після введення глюкози.

Таблиця 6

Середній % інгібування відхилення глюкози

Сполука	Доза		
	1 мг/кг	3 мг/кг	10 мг/кг
B3	14,83	22,03	39,31
B124	0	5,49	21,94

Приклад 6

Утворення Tu6/RUP3 стабільних колоній

Для одержання клітин Tu6, які експресують високі рівні RUP3, створюють ретровірус, що містить касету експресії для RUP3. Коротко, послідовність, що кодує RUP3, клонують в ретровірусний вектор pLNCX2 (Clontech, кат № 6102-1). Амфотропну пакувальну колонію клітин PT-67 (Clontech, K1060-D) потім трансфікують або батьківським вектором pLNCX2, або pLNCX2/RUP3 із застосуванням ліпосектаміну, і стабільні колонії встановлюють із застосуванням керівництва від постачальника PT-67. Надосадову рідину, що містить ретровірус, одержують відбором середовища з одержаних стабільних колоній згідно з вказівками виробника. Клітини Tu6 в 10 см чашці потім заражають ретровірусом, інкубуючи в розчині 1 мл вірусної надосадової рідини/9 мл середовища для культивування, яке містить 40 мкг/мл полібрену протягом 24 годин. Потім середовище змінюють на

середовище для культивування, яке містить 300 мкг/мл G418. Нарешті, стійкі до G418 клони створюють на основі касети стійкого до неоміцину гену, присутнього у векторі pLNCX2, що означає успішне введення ретровірусу в геном Tu6. Експресію RUP3 в стійких до G418 колоніях Tu6/RUP3 підтверджують нозерн-блотингом.

Приклад 7

Виділення інсуліну у стабільних лініях Tu6

Для вимірювання виділення інсуліну у виробляючих інсулін колоніях клітин гризунів клітини спочатку культивують протягом ночі в середовищі, яке не сироватки, з нестачею глюкози. Наступного ранку клітини вміщують в те ж середовище, яке містить або 1 мМ, або 16 мМ глюкози. Після інкубування протягом 4 годин середовище збирають і аналізують на вміст інсуліну із застосуванням системи Rat Insulin Enzyme-Immunoassay (EIA) System (Amersham Pharmacia Biotech, кат. № RPN 2567). Звичайно дослідження проводять із застосуванням множинного розведення середовища для зразка для того, щоб пересвідчитись, що дані зразка попадають в межі стандартної кривої (одержаної із застосуванням відомих кількостей інсуліну), як рекомендовано виробником.

Приклад 8

Дослідження зв'язування рецептора

На додаток до описаних тут способів застосовують інші засоби оцінки сполуки, що тестується, шляхом визначення спорідненості зв'язування з рецептором RUP3. Цей тип дослідження звичайно вимагає радіоміченого ліганду для рецептора RUP3. За відсутності відомих лігандів для рецептора RUP3 і їх мічених радіоізоотопів, сполуки формули (I) можуть бути мічені радіоізоотопом і застосовуються в дослідженні для оцінки спорідненості сполуки, що тестується, до рецептору RUP3.

Радіомічена RUP3 сполука формули (I) може застосовуватись в скринінгу для ідентифікації/оцінки сполук. Загальними словами, нова синтезована або ідентифікована сполука (тобто сполука, що тестується) може бути оцінена на предмет її здатності знижувати зв'язування «радіоміченої сполуки формули (I)» з рецептором RUP3. Отже, здатність конкурувати з «радіоміченою сполукою формули (I)» або радіоміченим лігандом RUP3 у зв'язуванні з рецептором RUP3 прямо співвідноситься зі спорідненістю зв'язування сполуки, що тестується, з рецептором RUP3.

Протокол дослідження для визначення зв'язування рецептора для RUP3:

А. Одержання рецептора RUP3

293 клітини (людська нирка, ATCC) тимчасово трансформовані 10 мкг людського рецептора RUP3 і 60 мкл ліпофектаміну (на 15 см чашку) вирощують в чашці протягом 24 годин (75% злиття) зі зміною середовища, і видалають із застосуванням 10 мл/чашку буфера Hepes-ЕДТК (20 мМ Hepes+10 мМ ЕДТК, рН 7,4). Потім клітини центрифугують в центрифугу Beckman Coulter протягом 20 хвилин, 17000 об./хв. (ротар JA-25,50). Далі коржик повторно суспендують в 20 мМ Hepes+1 мМ ЕДТК, рН 7,4 і гомогенізують з 50 мл гомогенізатором Dounce і знов центрифугують. Після видалення надосадової рідини коржик зберігають при тем-

пературі -80°C до застосування в дослідженні зв'язування. При застосуванні в дослідженні мембрани відтають на льоду протягом 20 хвилин і потім додають 10 мл інкубаційного буфера (20 мМ Hepes, 1 мМ MgCl₂, 100 мМ NaCl, рН 7,4). Потім мембрани струшують для повторного суспендування сирого коржика мембран і гомогенізують на гомогенізаторе Brinkmann PT-3100 Polytron протягом 15 секунд при вставці 6. Концентрацію білка мембран визначають із застосуванням аналізу білка BRL Bradford.

В. Дослідження зв'язування

Для повного зв'язування загальний об'єм 50 мкл відповідним чином розведених мембран (розведені в буфері для досліджень, яке містить 50 мМ Tris HCl (рН 7,4), 10 мМ MgCl₂ і 1 мМ ЕДТК; 5-50 мкг білка) додають в 96-ямковий поліпропіленовий титрувальний мікропланшет з подальшим додаванням 100 мкл буфера для досліджень і 50 мкл радіоміченого ліганду RUP3. Для неспецифічного зв'язування 50 мкл буфера для досліджень додають замість 100 мкл, і 50 мкл 10 мМ холодного RUP3 додають перед додаванням 50 мкл радіоміченого ліганду RUP3. Потім планшети інкубують при кімнатній температурі протягом 60-120 хвилин. Реакцію зв'язування зупиняють за допомогою фільтрувальних планшетів для дослідження через фільтрувальний планшет Microplate Devices GF/3 Unifilter з 96-ямковим планшетним харвестером Brandell, з подальшим промиванням холодним 50 мМ Tris HCl, рН 7,4, що містить 0,9% NaCl. Потім нижню частину фільтрувального планшета герметично закривають, в кожну ямку додають 50 мкл Optiphas Supermix, верхню частину планшетів герметично закривають і планшети зчитують на сцинтиляційному лічильнику Trilux MicroBeta. Для дослідження конкуренції сполук замість додавання 100 мкл буфера для досліджень у відповідні ямки додають 100 мкл відповідним чином розведеної сполуки, що тестується, з подальшим додаванням 50 мкл радіоміченого ліганду RUP3.

С. Розрахунки

Сполуки, що тестуються, спочатку досліджують при 1 і 0,1 мМ, потім в інтервалі концентрацій, вибраному таким чином, щоб середня доза викликала 50% інгібування зв'язування радіо-RUP3 ліганду (тобто IC₅₀). Специфічне зв'язування за відсутності сполуки (B₀), що тестується, являє собою різницю між загальним зв'язуванням (B_T) мінус не специфічне зв'язування (NSB) і, тим же чином, специфічне зв'язування (у присутності сполуки, що тестується) (B) являє собою різницю між заміщу вальним зв'язуванням (B_D) мінус не специфічне зв'язування (NSB). IC₅₀ визначають, виходячи з кривої інгібування, графіка логіт-лог %B/B₀ по відношенню до концентрації сполуки, що тестується.

K_i розраховують на основі трансформації Ченга і Прустофа:

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_D),$$

де [L] є концентрацією радіо-RUP3 ліганду, що застосовується в дослідженні, і K_D є константою

дисоціації радіо-RUP3 ліганду, що визначається незалежно в тих же умовах зв'язування.

Хімічні приклади

Синтез сполук відповідно до даного винаходу

Сполуки відповідно до даного винаходу і їх синтез далі ілюстровані представленими нижче прикладами. Представлені нижче приклади призначені для подальшого визначення даного винаходу, однак, без обмеження даного винаходу конкретними прикладами. Сполуки, представлені в даному описі вище і нижче, названі відповідно до CS Chem Draw Ultra Version 7.0.1. У певних випадках застосовують загальні назви і зрозуміло, що такі загальні назви будуть розпізнані фахівцями в даній галузі техніки.

Хімія: Спектр протонного ядерного магнітного резонансу (^1H ЯМР) записують на Varian Mercury Vx-400, обладнаному 4 ядерними автоматичним пробами, що перемикаються, і z-градієнтом, або на Bruker Avance-400, обладнаному QNP (Quad Nucleus Probe), або BBI (Broad Band Inverse) і z-градієнтом. Хімічні зсуви дані в частинах на мільйон (ч./млн.) із залишковим сигналом розчинника, що застосовується як посилення. Застосовуються наступні ЯМР аббревіатури: с=синглет, д=дублет, т=триплет, кв=квартет, м=мультиплет, ш=широкий. Опромінення мікрохвилями проводять із застосуванням Emyrs Synthesizer (Personal Chemistry). Тонкошарову хроматографію (ТШХ) проводять на силікагелі 60 F₂₅₄ (Merck), препаратну тонкошарову хроматографію (преп. ТШХ) проводять на 60 А 1 мм тарілках з силікагелем PK6F (Whatman), і хроматографію на колонці проводять на колонці з силікагелем із застосуванням Kieselgel 60, 0,063 0,200 мм (Merck). Випаровування проводять у вакуумі на роторному випарнику Buchi. Під час фільтрації паладію застосовують Celite 545®.

РХМС види: 1) PC: BEPX-насоси: LC-10AD VP, Shimadzu Inc.; контролер системи BEPX: SCL-10A VP, Shimadzu Inc.; УФ-детектор: SPD-10A VP, Shimadzu Inc.; автодозатор: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; мас спектрометр: API 150EX з джерелом Turbo Ion Spray, AB/MDS Sciex; програмне забезпечення: Analyst 1.2. 2) Мас: BEPX-насоси: LC-8A VP, Shimadzu Inc.; контролер системи BEPX: SCL-10A VP, Shimadzu Inc.; УФ-детектор: SPD-10A VP, Shimadzu Inc.; автодозатор: 215 Liquid Handler, Gilson Inc.; мас спектрометр: API 150EX з джерелом Turbo Ion Spray, AB/MDS Sciex; програмне забезпечення: Masschrom 1.5.2.

Приклад 9:

Приклад 9.1: Одержання трет-бутилового ефіру 4-[[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно]піперидин-1-карбонової кислоти, також позначеного як сполука A4.

Стадія 1: Одержання трет-бутилового ефіру 4-[[6-(хлор-піримідин-4-іл)-метиламіно]метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

Суміш 4,6-дихлорпіримідину (194 мг, 1,31 ммоль), трет-бутилового ефіру 4-метиламінометилпіперидин-1-карбонової кислоти (300 мг, 1,31 ммоль) і діізопропілетиламіну (0,45

мл, 2,62 ммоль) в ізопропіловому спирті (2 мл) нагрівають при опроміненні мікрохвилями протягом 5 хв. при температурі 100°C. Неочищену суміш концентрують у вакуумі і очищають ВЕРХ з одержанням трет-бутилового ефіру 4-[[6-(хлор-піримідин-4-іл)метиламіно]метил]піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді олії (240 мг, 45%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 0,90-0,92 (м, 2H), 1,13-1,25 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,58-1,61 (м, 2H), 1,86-2,04 (м, 1H), 2,64-2,70 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 4,11-4,12 (м, 2H), 6,38 (с, 1H), 8,35 (с, 1H). Точна маса розрахована для $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 340,2, знайдено 341,0 (MH^+).

Стадія 2: Одержання трет-бутилового ефіру 4-[[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A4)

Суміш трет-бутилового ефіру 4-[[6-(хлор-піримідин-4-іл)-метиламіно]-метил]піперидин-1-карбонової кислоти (240 мг, 0,71 ммоль), 2-фтор-4-метансульфоніланіліну (113 мг, 0,60 ммоль), ацетату паладію (1,4 мг, 0,006 ммоль), ди-трет-бутилбіфенілфосфіну (2 мг, 0,0066 ммоль) і трет-бутоксиду натрію (144 мг, 1,5 ммоль) в діоксані (2 мл) нагрівають при опроміненні мікрохвилями при температурі 120°C протягом 2 годин. Неочищену суміш очищають ВЕРХ з одержанням сполуки A4 у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,18-1,21 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,55-1,58 (м, 2H), 1,81-1,88 (м, 1H), 2,68 (т, 2H), 3,00 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 3,60-3,66 (м, 2H), 4,10-4,13 (м, 2H), 5,36 (д, 1H), 7,61-7,63 (м, 1H), 7,80 (д, 2H), 8,22 (с, 1H). Точна маса розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$ 493,2, знайдено 494,5 (MH^+).

Застосовуючи практично ті ж методології і методики, описані на схемах реакцій і прикладах, одержують наступні сполуки з відповідних матеріалів.

Приклад 9.2: (2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(3-фторфенокси)-піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}амін (сполука A8)

Сполуку A8 одержують у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини (48 мг, 52%). ^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 δ (ч./млн.): 8,25 (с, 1H); 7,80 (д, 2H); 7,60 (т, 1H); 6,71-6,69 (м, 3H); 6,63 (д, 1H); 5,52 (с, 1H); 4,64 (м, 1H); 3,95 (м, 2H); 3,83 (м, 2H); 3,10 (с, 3H); 2,04-1,98 (м, 4H). Точна маса розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 460,1, РХМС (IEP) m/z 461,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 9.3: трет-бутиловий ефір 4-[[6-(4-ціано-2-фторфеніламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно]метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A14)

Сполуку A14 одержують у вигляді білої твердої речовини (13 мг, 20%). ^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 δ (ч./млн.): 8,19 (с, 1H); 7,53-7,50 (м, 3H); 5,35 (с, 1H); 4,13 (м, 2H); 3,66 (м, 2H); 2,99 (с, 3H); 2,71-2,65 (м, 2H); 1,88 (сш, 1H); 1,57-1,55 (м, 2H); 1,46 (с, 9H); 1,24-1,18 (м, 2H). Точна маса розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_2$ 440,2, знайдено РХМС (IEP) m/z 441,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 9.4: трет-бутиловий ефір 4-[[6-[4-(2-метансульфонілетил)-феніламіно]піримідин-4-

іл}метиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A15)

Сполуку A15 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (5 мг, 7%). ^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 δ (ч./млн.): 8,11 (с, 1H); 7,30-7,21 (м, 4H); 5,62 (с, 1H); 4,12 (м, 2H); 3,62 (м, 2H); 3,31-3,28 (м, 2H); 3,20-3,16 (м, 2H); 2,95 (с, 3H); 2,90 (с, 3H); 2,70-2,64 (м, 2H); 1,87 (сш, 1H); 1,56-1,54 (м, 2H); 1,47 (с, 9H); 1,20-1,17 (м, 2H). Точна маса розрахована для $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 503,3, РХМС (ІЕР) m/z 504,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 9.5: трет-бутиловий ефір 4-({[6-(4-етилсульфанілфеніламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A16)

Сполуку A16 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (9 мг, 13%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 457,2, РХМС (ІЕР) m/z 458,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 9.6: трет-бутиловий ефір 4-({[6-(4-ізопропілсульфанілфеніламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A17)

Сполуку A17 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (18 мг, 25%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 471,3, РХМС (ІЕР) m/z 472,4 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 9.7: трет-бутиловий ефір 4-({[6-(4-етилсульфамойлфеніламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A18)

Сполуку A18 одержують у вигляді білої твердої речовини (4 мг, 5%). ^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 δ (ч./млн.): 8,17 (с, 1H); 7,91 (д, 2H); 7,46 (д, 2H); 5,80 (с, 1H); 4,13 (сш, 2H); 3,65 (сш, 2H); 3,07-3,01 (м, 2H); 2,99 (с, 3H); 2,69-2,64 (м, 2H); 1,88 (сш, 1H); 1,58-1,55 (м, 2H); 1,45 (с, 9H); 1,30-1,21 (м, 2H); 1,14 (т, 3H). Точна маса розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 504,2, РХМС (ІЕР) m/z 505,4 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 9.8: трет-бутиловий ефір 4-({метил-[6-(4-метилсульфамойлфеніламіно)піримідин-4-іл]аміно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A19)

Сполуку A19 одержують у вигляді білої твердої речовини (3 мг, 4%). ^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 δ (ч./млн.): 8,17 (с, 1H); 7,90 (д, 2H); 7,47 (д, 2H); 5,82 (с, 1H); 4,12 (сш, 2H); 3,65 (сш, 2H); 3,16 (с, 3H); 2,99 (с, 3H); 2,68-2,62 (м, 2H); 1,89 (сш, 1H); 1,62-1,55 (м, 2H); 1,45 (с, 9H); 1,30-1,18 (м, 2H). Точна маса розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 490,2, РХМС (ІЕР) m/z 491,4 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 9.9: трет-бутиловий ефір 4-({[6-(4-диметилсульфамойлфеніламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A20)

Сполуку A20 одержують у вигляді білої твердої речовини (25 мг, 33%). ^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 δ (ч./млн.): 8,19 (с, 1H); 7,84 (д, 2H); 7,49 (д, 2H); 5,78 (с, 1H); 4,14 (сш, 2H); 3,67 (сш, 2H); 3,02 (с, 3H); 2,75 (с, 6H); 2,73-2,66 (м, 2H); 1,89 (сш, 1H); 1,59-1,56 (м, 2H); 1,43 (с, 9H); 1,22-1,18 (м, 2H). Точна маса розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 504,2, РХМС (ІЕР) m/z 505,4 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 9.10: трет-бутиловий ефір 4-({метил-[6-(4-метилсульфамойлметилфеніламіно)піримідин-4-іл]аміно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A21)

Сполуку A21 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (7 мг, 9%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 504,2, РХМС (ІЕР) m/z 505,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 9.11: трет-бутиловий ефір 4-({метил-[6-(4-сульфамойлфеніламіно)-піримідин-4-іл]аміно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A22)

Сполуку A22 одержують у вигляді білої твердої речовини (4 мг, 6%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 476,2, РХМС (ІЕР) m/z 477,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 9.12: трет-бутиловий ефір 4-({метил-[6-(4-[1,2,4]триазол-1-ілфеніламіно)піримідин-4-іл]аміно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A23)

Сполуку A23 одержують у вигляді білої твердої речовини (12 мг, 17%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_2$ 464,3, РХМС (ІЕР) m/z 465,4 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 9.13: трет-бутиловий ефір 4-({метил-[6-(4-[1,2,4]триазол-1-ілметилфеніламіно)піримідин-4-іл]аміно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A24)

Сполуку A24 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (3 мг, 4%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_2$ 478,3, РХМС (ІЕР) m/z 479,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 9.14: трет-бутиловий ефір 4-({метил-[6-(4-(2-[1,2,4]триазол-1-ілетил)феніламіно)піримідин-4-іл]аміно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A25)

Сполуку A25 одержують у вигляді білої твердої речовини (6 мг, 8%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_2$ 492,3, РХМС (ІЕР) m/z 493,4 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 9.16: трет-бутиловий ефір 4-({[6-(бензо[1,3]діоксол-5-іламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A26)

Сполуку A26 одержують у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини (11 мг, 17%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$ 441,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 442,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 9.17: трет-бутиловий ефір 4-({[6-(6-метансульфонілпіридин-3-іламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A27)

Сполуку A27 одержують у вигляді білуватої твердої речовини (3 мг, 4%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 476,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 477,4 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 9.18: трет-бутиловий ефір 4-({[6-(3,5-диметоксифеніламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A28)

Сполуку A28 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (13 мг, 19%). Точна маса розрахо-

вана для $C_{24}H_{35}N_5O_4$ 457,3, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 458,3 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.19: трет-бутиловий ефір 4-[(метил-6-[4-(2-оксооксазолідин-4-ілметил)феніламіно]піримідин-4-іл)аміно]метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А29)

Сполуку А29 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (30 мг, 40%). Точна маса розрахована для $C_{26}H_{36}N_6O_4$ 496,3, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 497,5 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.20: трет-бутиловий ефір 4-[(6-[4-(1,1-діоксо-1λ6-тіоморфолін-4-ілметил)феніламіно]піримідин-4-іл)метиламіно]метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А30)

Сполуку А30 одержують у вигляді білої твердої речовини (12 мг, 15%). Точна маса розрахована для $C_{27}H_{40}N_6O_4S$ 544,3, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 545,4 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.21: трет-бутиловий ефір 4-[(метил-6-[4-піразол-1-ілфеніламіно]-піримідин-4-іл)аміно]метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А31)

Сполуку А31 одержують у вигляді білої твердої речовини (6 мг, 9%). Точна маса розрахована для $C_{25}H_{33}N_7O_2$ 463,3, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 464,3 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.22: трет-бутиловий ефір 4-[(6-(2,2-дифторбензо[1,3]діоксол-5-іламіно)піримідин-4-іл)метиламіно]метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А32)

Сполуку А32 одержують у вигляді білої твердої речовини (3 мг, 4%). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{29}F_2N_5O_4$ 477,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 478,3 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.23: трет-бутиловий ефір 4-[(метил-6-[4-трифторметансульфоніл-феніламіно]піримідин-4-іл)аміно]метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А33)

Сполуку А33 одержують у вигляді білої твердої речовини (13 мг, 16%). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{30}F_3N_5O_4S$ 529,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 530,2 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.24: трет-бутиловий ефір 4-[(метил-6-[4-(морфолін-4-сульфоніл)феніламіно]піримідин-4-іл)аміно]метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А34)

Сполуку А34 одержують у вигляді білої твердої речовини (13 мг, 16%). Точна маса розрахована для $C_{26}H_{38}N_6O_5S$ 546,3, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 547,3 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.25: трет-бутиловий ефір 4-[(метил-6-[2-(піридин-2-карбоніл)-феніламіно]піримідин-4-іл)аміно]метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А35)

Сполуку А35 одержують у вигляді коричневої твердої речовини (0,4 мг, 0,5%). Точна маса розрахована для $C_{28}H_{34}N_6O_3$ 502,3, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 503,5 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.26: трет-бутиловий ефір 4-[(6-(2-фтор-5-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно]метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А36)

Сполуку А36 одержують у вигляді твердої речовини (11 мг, 15%). Точна маса розрахована для $C_{25}H_{32}FN_5O_4S$ 493,2, знайдено 494,3 ($M+H^+$).

Приклад 9.27: трет-бутиловий ефір 4-[(6-(3,4-дифторфеніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно]метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А39)

Сполуку А39 одержують у вигляді твердої речовини (6 мг, 9%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{29}F_2N_5O_2$ 433,2, знайдено 434,3 ($M+H^+$).

Приклад 9.28: трет-бутиловий ефір 4-[(6-(2,6-дифторфеніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно]метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А40)

Сполуку А40 одержують у вигляді твердої речовини (28 мг, 43%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{29}F_2N_5O_2$ 433,2, знайдено 434,3 ($M+H^+$).

Приклад 9.29: трет-бутиловий ефір 4-[(6-(2,5-дифторфеніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно]метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А41)

Сполуку А41 одержують у вигляді твердої речовини (22 мг, 34%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{29}F_2N_5O_2$ 433,2, знайдено 434,0 ($M+H^+$).

Приклад 9.30: трет-бутиловий ефір 4-[(6-(2,3-дифторфеніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно]метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А42)

Сполуку А42 одержують у вигляді твердої речовини (10 мг, 15%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{29}F_2N_5O_2$ 433,2, знайдено 434,2 ($M+H^+$).

Приклад 9.31: трет-бутиловий ефір 4-[(метил-6-(2,3,5-трифторфеніламіно)піримідин-4-іл)аміно]метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А43)

Сполуку А43 одержують у вигляді твердої речовини (4 мг, 6%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{28}F_3N_5O_2$ 451,2, знайдено 452,2 ($M+H^+$).

Приклад 9.32: трет-бутиловий ефір 4-[(6-(2-фторфеніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно]метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А44)

Сполуку А44 одержують у вигляді твердої речовини (11 мг, 18%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{30}FN_5O_2$ 415,2, знайдено 416,3 ($M+H^+$).

Приклад 9.33: трет-бутиловий ефір 4-[(6-(2-фтор-4-метилфеніламіно)-піримідин-4-іл)метиламіно]метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А45)

Сполуку А45 одержують у вигляді твердої речовини (7 мг, 11%). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{32}FN_5O_2$ 429,2, знайдено 430,1 ($M+H^+$).

Приклад 9.34: трет-бутиловий ефір 4-[(6-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-піримідин-4-іл)метиламіно]метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А46)

Сполуку А46 одержують у вигляді твердої речовини (19 мг, 28%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{29}FCIN_5O_2$ 449,2, знайдено 450,4 ($M+H^+$).

Приклад 9.35: трет-бутиловий ефір 4-[(6-(2,4-дифторфеніламіно)піримідин-4-іл)метиламіно]метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А47)

Сполуку A47 одержують у вигляді твердої речовини (26 мг, 40%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{29}F_2N_5O_2$ 433,2, знайдено 434,4 ($M+H^+$).

Приклад 9.36: трет-бутиловий ефір 4-([6-(2-(1-оксипіридин-3-іл)-етиламіно)піримідин-4-іл]аміно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A48)

Сполуку A48 одержують у вигляді твердої речовини (6 мг, 9%). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{34}N_6O_3$ 442,2, знайдено 443,3 ($M+H^+$).

Приклад 9.37: ізобутиловий ефір 4-([6-(4-ціано-2-фторфеніламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A51)

Сполуку A51 одержують у вигляді солі трифтоцтової кислоти (37 мг, 9%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 0,94 (д, 6H), 1,21-1,25 (м, 2H), 1,57-1,60 (м, 2H), 1,89-1,96 (м, 2H), 2,72-2,74 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 3,55-3,60 (м, 2H), 3,86 (д, 2H), 4,10-4,18 (м, 2H), 5,37 (д, 1H), 7,51-7,53 (м, 3H), 8,20 (с, 1H), 11,8 (с, 1H). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{29}FN_6O_2$ 440,2, знайдено 441,3 ($M+H^+$).

Приклад 9.38: трет-бутиловий ефір 4-([6-(4-етилсульфамоіл-2-фторфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A58)

Сполуку A58 одержують у вигляді білої твердої речовини (6 мг, 8%). Точна маса розрахована для $C_{24}H_{35}FN_6O_4S$ 522,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 523,4 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.39: трет-бутиловий ефір 4-([6-(2-фтор-4-ізопропілсульфамоїлфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A59)

Сполуку A59 одержують у вигляді білої твердої речовини (7 мг, 9%). Точна маса розрахована для $C_{25}H_{37}FN_6O_4S$ 536,3, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 537,4 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.40: трет-бутиловий ефір 4-([6-(4-ціано-2,5-дифторфеніламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A60)

Сполуку A60 одержують у вигляді білої твердої речовини (4 мг, 6%). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{28}F_2N_6O_2$ 458,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 459,3 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.41: трет-бутиловий ефір 4-([6-(4-бром-2,5-дифторфеніламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A61)

Сполуку A61 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (25 мг, 32%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{28}BrF_2N_5O_2$ 511,1, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 512,2 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.42: трет-бутиловий ефір 4-([6-(5-карбоксі-2-фторфеніламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A62)

Сполуку A62 одержують у вигляді коричневої твердої речовини (2 мг, 3%). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{30}FN_5O_4$ 459,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 460,3 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.34: трет-бутиловий ефір 4-([6-(6-метоксипіридин-3-іламіно)-піримідин-4-

іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A63)

Сполуку A63 одержують у вигляді коричневої твердої речовини (11 мг, 17%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{32}N_6O_3$ 428,3, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 429,2 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.44: трет-бутиловий ефір 4-([6-(2,6-диметоксипіридин-3-іламіно)піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A64)

Сполуку A64 одержують у вигляді коричневої твердої речовини (8 мг, 12%). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{34}N_6O_4$ 458,3, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 459,3 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.45: 6-[6-([1-трет-бутоксикарбонілпіперидин-4-ілметил]-метиламіно)піримідин-4-іламіно]нікотина кислота (сполука A65)

Сполуку A65 одержують у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини (2 мг, 3%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{30}N_6O_4$ 442,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 443,4 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.46: трет-бутиловий ефір 4-([6-(6-ацетиламінопіридин-3-іламіно)піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A66)

Сполуку A66 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (3 мг, 4%). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{33}N_7O_3$ 455,3, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 456,2 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.47: трет-бутиловий ефір 4-([6-(5-фторпіридин-2-іламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A67)

Сполуку A67 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (19 мг, 31%). Точна маса розрахована для $C_{21}H_{29}FN_6O_2$ 416,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 417,3 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.48: трет-бутиловий ефір 4-([6-(4-ціано-2-етилфеніламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A68)

Сполуку A68 одержують у вигляді білої твердої речовини (8 мг, 12%). Точна маса розрахована для $C_{25}H_{34}N_6O_2$ 450,3, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 451,3 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.49: трет-бутиловий ефір 4-([6-(4-бутирилфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A69)

Сполуку A69 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (9 мг, 13%). Точна маса розрахована для $C_{26}H_{37}N_5O_3$ 467,3, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 468,5 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.50: трет-бутиловий ефір 4-([6-(5-бром-3-метилпіридин-2-іламіно)піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A70)

Сполуку A70 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (4 мг, 5%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{31}BrN_6O_2$ 490,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 491,3 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.51: трет-бутиловий ефір 4-([6-(3-бром-5-метилпіридин-2-іламіно)піримідин-4-

іл]метиламіно}метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A71)

Сполуку A71 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (17 мг, 23%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{31}BrN_6O_2$ 490,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 491,3 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.52: трет-бутиловий ефір 4-({[6-(5-трифторметилпіридин-2-іламіно)піримідин-4-іл]аміно}метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A72)

Сполуку A72 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (2 мг, 3%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{29}F_3N_6O_2$ 466,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 467,3 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.53: трет-бутиловий ефір 4-({[6-(4-бром-2-фторфеніламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно}метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A73)

Сполуку A73 одержують у вигляді кремової твердої речовини (9 мг, 12%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{29}BrFN_5O_2$ 493,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 496,4 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.54: трет-бутиловий ефір 4-({[6-(3-карбоксі-4-фторфеніламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно}метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A74)

Сполуку A74 одержують у вигляді кремової твердої речовини (1 мг, 1%). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{30}FN_5O_4$ 459,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 460,4 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.55: ізобутиловий ефір 4-({[6-(4-етоксикарбоніл-2-фторфеніл-аміно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A75)

Приклад 9.56: ізобутиловий ефір 4-({[6-(4-карбоксі-2-фторфеніламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно}метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A76)

Стадія 1: 9Н-флуорен-9-ілметилового ефіру (4-ціано-2-фторфеніл)-карбаїнової кислоти

Суміш 2,05 г (15,06 ммоль) 4-аміно-3-фторбензонітрилу і 2 г (23,8 ммоль) бікарбонату натрію в 30 мл ацетонітрилу охолоджують на крижаній бані і додають 4,4 г (17,0 ммоль) FMOС-С1. Суміш нагрівають до кімнатної температури. Через 16 год. суміш концентрують і екстрагують 1М HCl і етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Кристалізація з етилацетату/гексану дає 9Н-флуорен-9-ілметиловий ефір (4-ціано-2-фторфеніл)карбаїнової кислоти у вигляді білої твердої речовини (2,68 г, 50%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 4,21-4,24 (т, 1H), 4,50-4,54 (д, 2H), 6,99 (сш, 1H), 7,19-7,32 (м, 6H), 7,48-7,58 (м, 2H), 7,67-7,74 (м, 2H), 8,16 (сш, 1H). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{15}FN_2O_2$ 358,11, знайдено 358,9 (MH^+).

Стадія 2: Одержання етилового ефіру 4-аміно-3-фторбензойної кислоти

HCl повільно барботують через розчин 1,6 г (4,46 ммоль) 9Н-флуорен-9-ілметилового ефіру (4-ціано-2-фторфеніл)карбаїнової кислоти в 300 мл EtOH. Через 5 год. розчин концентрують. Залишок розчиняють в 100 мл ТГФ і 100 мл 6М HCl у воді. Після перемішування протягом 4 год. при темпе-

ратурі 50°C суміш концентрують. Залишок обробляють 2М $HNEt_2$ в MeOH. Через 3 год. суміш концентрують і залишок очищають ВЕРХ з одержанням етилового ефіру 4-аміно-3-фторбензойної кислоти у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФК, 0,696 г, 42%). 1H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 1,20-1,25 (т, 3H), 4,13-4,22 (кв, 2H), 6,66-6,71 (м, 1H), 7,42-7,50 (м, 2H). Точна маса розрахована для $C_9H_{10}FNO_2$ 183,07, знайдено 184,0 (MH^+).

Стадія 3: одержання сполуки A75 і сполуки A76

Сполуку A75 одержують відповідно до методики, описаної вище у вигляді солі ТФК, 13,2 мг, 11% (рудувато-коричнева тверда речовина), і сполуку A76 також одержують у вигляді солі ТФК, 24,2 мг, 21% (рудувато-коричнева тверда речовина). Сполука A75: 1H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 0,79-0,84 (д, 6H), 1,10-1,19 (м, 2H), 1,28-1,32 (т, 3H), 1,56-1,59 (м, 2H), 1,79-1,94 (м, 2H), 2,62-2,81 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 3,38-3,51 (м, 2H), 3,74-3,76 (д, 2H), 4,04-4,07 (дш, 2H), 4,26-4,32 (м, 2H), 5,91 (с, 1H), 7,67-7,83 (м, 3H), 8,18 (с, 1H). Точна маса розрахована для $C_{25}H_{34}FN_5O_4$ 487,26, знайдено 488,2 (MH^+).

Сполука A76: 1H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 0,89-0,91 (д, 6H), 1,05-1,20 (м, 2H), 1,55-1,58 (м, 2H), 1,78-1,95 (м, 2H), 2,60-2,80 (м, 2H), 3,14 (с, 3H), 3,41-3,51 (м, 2H), 3,72-3,74 (д, 2H), 4,01-4,06 (дш, 2H), 5,89 (с, 1H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,76-7,84 (м, 2H), 8,18 (с, 1H). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{30}FN_5O_4$ 459,23, знайдено 460,3 (MH^+).

Приклад 9.57: ізопропіловий ефір 4-({[6-(4-ціано-2-фторфеніламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно}метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A77)

Сполуку A77 одержують у вигляді твердої речовини (20 мг, 48%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,19-1,24 (м, 8H), 1,61-1,64 (м, 2H), 1,90-1,96 (м, 1H), 2,68-2,74 (м, 2H), 3,01-3,04 (м, 3H), 3,45-3,55 (м, 2H), 4,10-4,30 (м, 2H), 4,89-4,92 (м, 1H), 5,73 (с, 1H), 7,36-7,45 (м, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,50 (т, 1H). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{27}FN_6O_2$ 426,2, знайдено 427,2 (MH^+).

Приклад 9.58: бутиловий ефір 4-({[6-(4-ціано-2-фторфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A78)

Сполуку A78 одержують у вигляді солі трифтороцтової кислоти (30 мг, 68%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 0,94 (т, 3H), 1,20-1,26 (м, 2H), 1,33-1,43 (м, 2H), 1,58-1,63 (м, 4H), 1,90-1,96 (м, 1H), 2,62-2,78 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 3,66-3,68 (м, 2H), 4,06-4,30 (м, 4H), 5,37 (с, 1H), 7,48-7,58 (м, 3H), 8,20 (с, 1H), 11,9 (с, 1H). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{29}FN_6O_2$ 440,2, знайдено 441,4 ($M+H^+$).

Приклад 9.59: циклопропілметиловий ефір 4-({[6-(4-ціано-2-фторфеніл-аміно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A79)

Сполуку A79 одержують у вигляді твердої речовини (26 мг, 45%). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{27}FN_6O_2$ 438,2, знайдено 439,3 ($M+H^+$).

Приклад 9.60: етиловий ефір {4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)-піримідин-4-іл]піперазин-1-іл}оцтової кислоти (сполука A80)

Стадія 1: одержання етилового ефіру [4-(6-хлорпіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]оцтової кислоти

Суміш 4,6-дихлорпіримідину (1 г, 6,75 ммоль), 1-(етоксикарбонілметил)-піперазину (1,16 г, 6,75 ммоль) і аміну діізопропілового ефіру в ізопропіловому спирті (8 мл) нагрівають при опроміненні мікрохвилями при температурі 100°C протягом 2 хвилин. Неочищену суміш очищають флеш-хроматографією (гексан:етилацетат=1:2) з одержанням етилового ефіру [4-(6-хлорпіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]оцтової кислоти у вигляді олії (1,80 г, 93%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,29 (т, 3H), 2,69 (с, 4H), 3,29 (с, 2H), 3,72 (с, 4H), 4,20 (кв, 2H), 6,50 (с, 1H), 8,37 (с, 1H). Точна маса розрахована для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 284,2, знайдено 258,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Стадія 2: одержання етилового ефіру {4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-аміно]піримідин-4-іл}піперазин-1-іл]оцтової кислоти (сполука A80)

Сполуку A80 одержують вказаною вище методикою у вигляді твердої речовини (290 мг, 62%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,42 (т, 3H), 2,90-2,93 (м, 4H), 3,06-3,07 (м, 3H), 3,46 (с, 2H), 3,80-3,90 (м, 4H), 4,40 (кв, 2H), 5,88 (с, 1H), 7,70-7,78 (м, 2H), 8,46 (с, 1H), 8,61-8,65 (т, 1H), 9,83 (с, 1H). Точна маса розрахована для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$ 437,2, знайдено 438,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 9.61: (2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(3-ізопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-ілметил)піперазин-1-іл]піримідин-4-іл}амін (сполука A81)

Сполуку A81 одержують у вигляді твердої речовини (30 мг, 14%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}$ 475,2, знайдено 476,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 9.62: ізобутиловий ефір 4-({[6-(2,5-дифтор-4-гідроксифеніламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A82)

Сполуку A82 (сіль ТФК, 77,9 мг, 44%) одержують у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO , 400 МГц) δ 0,84-0,86 (д, 6H), 1,01-1,15 (м, 2H), 1,54-1,57 (м, 2H), 1,80-1,99 (м, 2H), 2,65-2,85 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 3,40-3,52 (м, 2H), 3,76-3,81 (д, 2H), 3,92-4,01 (м, 3H), 5,72 (сш, 1H), 6,90-6,98 (м, 1H), 7,41-7,45 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 9,73 (сш, 1H), 10,50 (сш, 1H). Точна маса розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ 449,2, знайдено 450,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 9.63: ізобутиловий ефір 4-({[6-(4-етилкарбамоїл-2-фторфеніламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A83)

Суміш сполуки A76 (сіль ТФК, 35,2 мг, $\leq 0,061$ ммоль) і НВТУ (49 мг, 0,13 ммоль) в 1 мл 2М етиламіну перемішують при кімнатній температурі. Через 10 хв. розчин продовжують перемішувати в мікрохвилях при температурі 180°C. Через 1 годину суміш очищають ВЕРХ з одержанням сполуки A83 у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФК, 9,5 мг, 26%). ^1H ЯМР (MeOD , 400 МГц) δ 0,81-0,83 (д, 6H), 1,05-1,16 (м, 5H), 1,53-1,61 (м, 2H), 1,79-1,99 (м, 2H), 2,62-2,80 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 3,30-3,35 (кв, 2H), 3,42-3,55 (м, 2H), 3,74-3,76 (д, 2H), 4,03-4,07 (дш, 2H), 5,82 (сш, 1H), 7,54-7,68 (м, 3H), 8,17 (с,

1H). Точна маса розрахована для $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{FN}_6\text{O}_3$ 486,28, знайдено 487,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 9.64: ізобутиловий ефір 4-({[6-[2-фтор-4-(N-гідроксикарбамімідоїл)феніламіно]піримідин-4-іл]метил аміно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A84)

Суміш ізобутилового ефіру 4-({[6-(4-ціано-2-фторфеніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A51, 33,5 мг, 0,060 ммоль), гідроклориду гідроксиламіну (430 мг, 6,19 ммоль) і карбонату калію (870 мг, 6,29 ммоль) в 1 мл EtOH і 0,5 мл H_2O перемішують протягом 20 хв. при температурі 80°C. Суміш очищають ВЕРХ з одержанням сполуки A84 у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФК, 32,2 мг, 91%). ^1H ЯМР (MeOD , 400 МГц) δ 0,83-0,86 (д, 6H), 1,10-1,17 (м, 2H), 1,57-1,60 (м, 2H), 1,88-1,99 (м, 2H), 2,63-2,80 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 3,40-3,45 (м, 2H), 3,74-3,76 (д, 2H), 4,04-4,07 (дш, 2H), 6,03 (с, 1H), 7,45-7,54 (м, 2H), 8,14-8,19 (м, 2H). Точна маса розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{FN}_7\text{O}_3$ 473,26, знайдено 474,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 9.65: ізобутиловий ефір 4-({[6-(4-карбамімідоїл-2-фторфеніламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A90)

До розчину сполуки A84 (сіль ТФК, 22,6 мг, 0,0385 ммоль) в 1 мл оцтової кислоти додають порошок цинку (50 мг, 0,76 ммоль). Після перемішування суміші протягом 10 хв. Zn відфільтровують; фільтрат концентрують і очищають ВЕРХ з одержанням сполуки A90 у вигляді білої твердої речовини (8,4 мг, 38%). ^1H ЯМР (MeOD , 400 МГц) δ 0,80-0,83 (д, 6H), 1,05-1,17 (м, 2H), 1,55-1,61 (м, 2H), 1,80-2,01 (м, 2H), 2,61-2,81 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 3,40-3,47 (м, 2H), 3,69-3,71 (д, 2H), 4,04-4,07 (дш, 2H), 6,05 (с, 1H), 7,54-7,67 (м, 2H), 8,07-8,12 (м, 1H), 8,22 (с, 1H). Точна маса розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{FN}_7\text{O}_2$ 457,26, знайдено 458,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 9.66: трет-бутиловий ефір 4-({[6-(2,5-дифтор-4-метансульфоніл-феніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A86)

Сполуку A86 одержують у вигляді твердої речовини (57 мг, 37%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 511,2, знайдено 512,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 9.67: N-(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-N'-(5'-фтор-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-ілметил)-N'-метилпіримідин-4,6-діамін (сполука A89)

Сполуку A89 одержують у вигляді твердої речовини (3 мг, 6%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 488,2, знайдено 489,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 9.68: трет-бутиловий ефір 4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-іламіно]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A92)

Сполуку A92 одержують у вигляді твердої речовини (18 мг, 13%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$ 465,2, знайдено 466,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 9.69: N-(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-N'-[1-(3-ізопропіл-[1,2,4]-оксадіазол-5-ілметил)піперидин-4-ілметил]-N'-метилпіримідин-4,6-діамін (сполука A93)

Сполуку A93 одержують у вигляді твердої речовини (45 мг, 38%). Точна маса розрахована для $C_{24}H_{32}FN_7O_3S$ 517,2, знайдено 518,4 ($M+H^+$).

Приклад 9.70: ізопропіловий ефір 4-({[6-(4-ціано-2,5-дифторфеніламіно)-піримідин-4-іл]-етиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A97)

Суміш 4-[6-(етилпіперидин-4-ілметиламіно)піримідин-4-іламіно]-2,5-дифторбензонітрилу (сіль HCl, 1,8712 г, 4,57 ммоль), триетиламіну (1,91 мл, 13,71 ммоль) та ізопропілхлорформіату (1М в толуолі, 9,14 мл, 9,14 ммоль) в 100 мл CH_3CN перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш очищають ВЕРХ з одержанням сполуки A97 у вигляді твердої речовини (сіль ТФК, 600 мг, 23%). 1H ЯМР ($MeOD-d_4$, 400 МГц) δ 1,13-1,21 (дш, 11H), 1,59-1,67 (д, 2H), 1,96 (сш, 1H), 2,7 (сш, 2H), 3,4 (сш, 2H), 3,51-3,61 (дш, 2H), 4,05-4,15 (д, 2H), 4,75-4,83 (м, 1H), 6,26 (с, 1H), 7,61-7,67 (м, 1H), 8,04-8,11 (м, 1H), 8,33 (с, 1H). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{28}F_2N_6O_2$ 458,22, знайдено 459,5 (MH^+).

Приклад 9.71: трет-бутиловий ефір 4-({[6-(2,5-дифтор-4-метоксифеніл-аміно)піримідин-4-іл]-етиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A99)

Суміш трет-бутилового ефіру 4-({[6-(2,5-дифтор-4-гідроксифеніламіно)-піримідин-4-іл]етиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (61,9 мг, 0,134 ммоль), діізопропілетиламіну (33 мкл, 0,189 ммоль) і (триметилсилил)діазометану (2М в Et_2O , 94 мкл, 0,188 ммоль) в 0,5 мл $CH_3CN/MeOH$ 9:1 перемішують при кімнатній температурі протягом 15 год. Суміш очищають ВЕРХ з одержанням сполуки A99 у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФК, 24,3 мг, 31%). 1H ЯМР ($MeOD$, 400 МГц) δ 1,02-1,12 (м, 5H), 1,36 (с, 9H), 1,50-1,60 (м, 2H), 1,81-1,90 (м, 1H), 2,59-2,70 (м, 2H), 3,33-3,52 (м, 4H), 3,82 (с, 3H), 3,98-4,05 (дш, 2H), 5,64 (с, 1H), 6,78-6,80 (м, 1H), 7,05-7,20 (м, 1H), 8,09 (с, 1H). Точна маса розрахована для $C_{24}H_{33}F_2N_5O_3$ 477,26, знайдено 478,1 (MH^+).

Приклад 9.72: трет-бутиловий ефір 4-({[6-(2,5-дифтор-4-метансульфоніл-феніламіно)піримідин-4-іл]етиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A100)

Сполуку A100 одержують у вигляді білуватого порошку (32,5 мг, 22%). Точна маса розрахована для $C_{24}H_{33}F_2N_5O_4S$ 525,2, знайдено РХМС (IEP) m/z 526,5 ($M+H^+$, 89%).

Приклад 9.73: трет-бутиловий ефір 4-({[6-(2,4,5-трифторфеніламіно)-піримідин-4-іл]аміно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A101)

Сполуку A101 одержують у вигляді білуватого порошку (16,3 мг, 13%). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{30}F_3N_5O_2$ 465,2, знайдено РХМС (IEP) m/z 466,4 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 9.74: трет-бутиловий ефір 4-({[6-(4-бром-2,5-дифторфеніламіно)-піримідин-4-іл]-етиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A104)

Сполуку A104 одержують у вигляді білого порошку (20,1 мг, 14%). Точна маса розрахована для

$C_{23}H_{30}BrF_2N_5O_2$ 525,2, знайдено РХМС (IEP) m/z 528,5 ($M+H^+$, 74%).

Приклад 9.75: метиловий ефір (1-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)-піримідин-4-іл]піперидин-4-іл)-оцтової кислоти (сполука A106)

Сполуку A106 одержують у вигляді твердої речовини (62 мг, 30%). Точна маса розрахована для $C_{19}H_{23}FN_4O_4S$ 422,1, знайдено 423,1 ($M+H^+$).

Приклад 9.76: етиловий ефір 3-{4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)-піримідин-4-іл]піперазин-1-іл}пропіонової кислоти (сполука A107)

Сполуку A107 одержують у вигляді твердої речовини (50 мг, 23%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{26}FN_5O_4S$ 451,2, знайдено 452,1 ($M+H^+$).

Приклад 9.77: (2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(4-ізобутилфеніл)-піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}-амін (сполука A108)

Сполуку A108 одержують у вигляді твердої речовини (35 мг, 15%). Точна маса розрахована для $C_{26}H_{31}FN_4O_2S$ 482,2, знайдено 483,4 ($M+H^+$).

Приклад 9.78: (2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(4-ізопропілфеніл)-піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}-амін (сполука A109)

Сполуку A109 одержують у вигляді твердої речовини (44 мг, 19%). Точна маса розрахована для $C_{25}H_{29}FN_4O_2S$ 468,2, знайдено 469,4 ($M+H^+$).

Приклад 9.79: (2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-[2-(3-ізопропіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)етил]піперазин-1-іл]піримідин-4-іл}амін (сполука A116)

Сполуку A116 одержують у вигляді твердої речовини (160 мг, 100%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{28}FN_7O_3S$ 489,2, знайдено 490,2 ($M+H^+$).

Приклад 9.80: (2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[4-(5-ізопропокси-піридин-2-ілокси)піперидин-1-іл]піримідин-4-іл}-амін (сполука A117)

Сполуку A117 одержують у вигляді твердої речовини (180 мг, 70%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,36 (д, 6H), 1,95-2,08 (м, 4H), 3,07 (с, 3H), 4,50 (септ, 1H), 5,22 (с, 1H), 5,53 (с, 1H), 6,86-6,88 (м, 1H), 7,46-7,48 (м, 1H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,80-7,82 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 11,6 (с, 1H). Точна маса розрахована для $C_{24}H_{28}FN_5O_4S$ 501,2, знайдено 502,2 ($M+H^+$).

Приклад 9.81: трет-бутиловий ефір 4-({[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніл-аміно)піримідин-4-іл]ізопропіламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A122)

Сполуку A122 одержують у вигляді твердої речовини (33 мг, 32%). Точна маса розрахована для $C_{25}H_{36}FN_5O_4S$ 521,2, знайдено 522,5 (MH^+).

Приклад 9.82: трет-бутиловий ефір 4-({[6-(4-метансульфонілфеніламіно)-піримідин-4-іл]метиламіно}метил)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука A5)

(6-Хлорпіримідин-4-іл)-(4-метансульфонілфеніл)амін (57 мг, 0,2 ммоль), трет-бутиловий ефір 4-метиламінометилпіперидин-1-карбонової кислоти (0,2 ммоль, 1,0 екв.) і K_2CO_3 (0,4 ммоль, 2 екв.) розчиняють в ДМФ (3 мл) і потім перемішують при температурі 120°C протягом 24 годин. Неочищену суміш очищають ВЕРХ з одержанням сполуки A5 у

вигляді білої твердої речовини (48 мг, 51%). ^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 δ (ч./млн.): 9,79 (сш, NH); 8,30 (с, 1H); 7,84 (д, 2H); 7,80 (д, 2H); 5,95 (с, 1H); 3,94 (м, 2H); 3,42 (м, 2H); 3,15 (с, 3H); 3,03 (с, 3H); 2,61 (м, 2H); 1,95-1,87 (м, 1H); 1,57-1,54 (м, 2H); 1,39 (с, 9H); 1,15-1,03 (м, 2H). Точна маса розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 475,2, РХМС (IEP) m/z 476,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Застосовуючи практично ті ж методологи і методи, описані на схемах реакцій і прикладах, одержують наступні сполуки з відповідних матеріалів.

Приклад 9.83: трет-бутиловий ефір 4-([6-(2-фтор-4-метансульфоніл-феніламіно)піримідин-4-іл]метиламіно)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А3)

Сполуку А3 одержують у вигляді твердої речовини (6 мг, 20%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$ 479,2, знайдено 480,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 9.84: трет-бутиловий ефір 4-([метил-6-(2-піридин-4-ілетиламіно)піримідин-4-іл]аміно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А9)

Сполуку А9 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (7 мг, 8%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2$ 426,3, РХМС (IEP) m/z 427,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 9.85: трет-бутиловий ефір 4-([метил-6-(2-піридин-3-ілетиламіно)піримідин-4-іл]аміно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А10)

Сполуку А10 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (13 мг, 15%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2$ 426,3, РХМС (IEP) m/z 427,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 9.86: трет-бутиловий ефір 4-([метил-6-([піридин-3-ілметил]аміно)піримідин-4-іл]аміно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А11)

Сполуку А11 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (5 мг, 6%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$ 412,3, РХМС (IEP) m/z 413,4 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 9.87: ізобутиловий ефір 4-([метил-6-[2-(1-оксипіридин-3-іл)-етиламіно]піримідин-4-іл]аміно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А49)

Сполуку А49 одержують у вигляді твердої речовини (24 мг, 55%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$ 562,2, знайдено 563,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 9.88: трет-бутиловий ефір 4-([6-[2-(2-фторфенокси)-етиламіно]піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А52)

Сполуку А52 одержують у вигляді твердої речовини (1 мг, 2%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_3$ 459,2, знайдено 460,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 9.89: трет-бутиловий ефір 4-([6-(2-фторфенокси)піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А53)

Сполуку А53 одержують у вигляді твердої речовини (12 мг, 20%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_3$ 416,2, знайдено 417,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 9.90: трет-бутиловий ефір 4-([6-(2,5-дифторфенокси)піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А54)

Сполуку А54 одержують у вигляді твердої речовини (6 мг, 9%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ 434,2, знайдено 435,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 9.91: трет-бутиловий ефір 4-([6-[2-(2-хлорфенокси)-етиламіно]піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А55)

Сполуку А55 одержують у вигляді твердої речовини (5 мг, 9%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_3$ 475,2, знайдено 476,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 9.92: трет-бутиловий ефір 4-([6-(2-хлорфенокси)піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А56)

Сполуку А56 одержують у вигляді твердої речовини (16 мг, 25%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 432,2, знайдено 433,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 9.93: трет-бутиловий ефір 4-([6-[2-(4-фторфенокси)-пропіламіно]піримідин-4-іл]метиламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука А57)

Сполуку А57 одержують у вигляді твердої речовини (12 мг, 17%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}_3$ 473,2, знайдено 474,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 10

Приклад 10.1: одержання трет-бутилового ефіру 4-[6-(2-фтор-4-метансульфоніл феніл аміно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти, також позначеного як сполука В1.

Стадія 1: одержання трет-бутилового ефіру 4-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)піперидин-1-карбонової кислоти

Трет-бутиловий ефір 4-гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти (46 ммоль, 1,3 екв.) і NaH (92 ммоль, 2 екв. 60% в мінеральному маслі) розчиняють в ТГФ (30 мл) в атмосфері N_2 і перемішують при температурі 60°C протягом 40 хвилин, потім в розчин краплями додають 4,6-дихлорпіримідин (5,237 г, 35,4 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ще 20 хвилин. Реакцію гасять водою, екстрагують етилацетатом і концентрують у вакуумі і очищують на випарній колоні (гексан:етилацетат=2:1, $R_f=0,48$) з одержанням трет-бутилового ефіру 4-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді жовтої олії (3,236 г, 29%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$ 313,1, знайдено 314,2 (MH^+).

Стадія 2: одержання 2-фтор-4-(метансульфоніл)аніліну

До розчину 2-фтор-4-йоданіліну (206,8 г, 872,3 ммоль) в ДМСО (1,1 л) послідовно додають комплекс трифторметансульфонату міді (II) бензолу (30,74 г, 61,1 ммоль), метансульфінат натрію (106,9 г, 1,047 моль) і N,N'-диметилетилендіамін (13,2 мл, 122 ммоль). Потім реакційну колбу вміщують в заздалегідь нагріту масляну баню при температурі 120°C і перемішують протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляють водою і неодноразово екстрагують EtOAc. Об'єднаний органічний екс-

тракт промивають насиченим розчином солі (5X), сушать над MgSO_4 , і розчинник видаляють. Одержану пурпурну тверду речовину промивають діізопропіловим ефіром і сушать до постійної ваги у вакуумній печі при кімнатній температурі протягом ночі з одержанням тьмяної пурпурної твердої речовини, 151,5 г, вихід 92%: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7,48 (д, 1H, $J=11,2$ Гц), 7,41 (д, 1H, $J=8,5$ Гц), 6,87 (т, 1H, $J=8,6$ Гц), 6,19 (с, 2H), 3,10 (с, 3H); МС m/z 190,3 (M^+).

Стадія 3: одержання трет-бутилового ефіру 4-[6-(2-фтор-4-метансульфоніл-феніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В1).

Суміш трет-бутилового ефіру 4-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)піперидин-1-карбонової кислоти (3,23 г, 10,3 ммоль), 2-фтор-4-метансульфоніланіліну (1,95 г, 10,3 ммоль), ацетату паладію (115 мг, 0,515 ммоль), дибутилбіфенілфосфіну (184 мг, 0,618 ммоль) і трет-бутоксиду натрію (2,47 г, 25,75 ммоль) в діоксані (20 мл) нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин в атмосфері азоту. Неочищену суміш гасять водою, екстрагують етилацетатом і концентрують у вакуумі. Неочищений залишок очищають на випарній колоні (гексан:етилацетат=1:1) з одержанням сполуки В1 у вигляді твердої речовини (1,69 г, 35%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,44 (с, 9H), 1,63-1,80 (м, 2H), 1,97-2,06 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 3,25-3,31 (м, 2H), 3,70-3,78 (м, 2H), 5,27-5,33 (м, 1H), 6,18 (с, 1H), 7,52-7,57 (м, 1H), 1,10-1,11 (м, 2H), 8,51 (с, 1H). Точна маса розрахована для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}$ 466,2, знайдено 467,2 (M^+).

Застосовуючи практично ті ж методології і методики, описані на схемах реакцій і прикладах, одержують наступні сполуки з відповідних матеріалів.

Приклад 10.2: (2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-(6-[1-(3-ізопропіл-1,2,4)оксадіазол-5-ілметил]піперидин-4-ілокси)піримідин-4-іл)амін (сполука В2)

Сполуку В2 одержують у вигляді твердої речовини (253 мг, 93%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$ 490,2, знайдено 491,2 (M^+).

Приклад 10.3: трет-бутиловий ефір 4-[6-(2,5-дифтор-4-метансульфонілфеніл-аміно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В13)

Сполуку В13 одержують у вигляді жовтого порошку (2,3 мг, 2%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 484,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 485,2 (M^+ , 86%).

Приклад 10.4: трет-бутиловий ефір 4-[6-(2,4,5-трифторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В14)

Сполуку В14 одержують у вигляді жовтого порошку (6 мг, 7%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 424,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 425,3 (M^+ , 99%).

Приклад 10.5: трет-бутиловий ефір 4-[6-(4-бром-2,5-дифторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В15)

Сполуку В15 одержують у вигляді жовтого порошку (1 мг, 1%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}_3$ 484,1, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 501,5 (M^+ , 78%).

Приклад 10.6: трет-бутиловий ефір 4-[6-(6-хлорпіримідин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В20)

Сполуку В20 одержують у вигляді рудувато-коричневого порошку (10,3 мг, 10%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_3$ 405,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 406,2 (M^+ , 100%).

Приклад 10.7: трет-бутиловий ефір 4-[6-(4-етилсульфанілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В27)

Сполуку В27 одержують у вигляді білого порошку (1 мг, 1%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ 430,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 431,2 (M^+ , 76%).

Приклад 10.8: трет-бутиловий ефір 4-[6-(4-ізопропілсульфанілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В28)

Сполуку В28 одержують у вигляді олії (1,4 мг, 2%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ 484,1, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 445,6 (M^+ , 80%).

Приклад 10.9: трет-бутиловий ефір 4-[6-(5-хлор-3-метилпіримідин-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В30)

Сполуку В30 одержують у вигляді білуватого порошку (9 мг, 10%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_3$ 419,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 420,6 (M^+ , 80%).

Приклад 10.10: трет-бутиловий ефір 4-[6-(6-ацетиламіно-4-метилпіримідин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В31)

Сполуку В31 одержують у вигляді коричневого порошку (2,3 мг, 2%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4$ 442,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 443 (M^+ , 41%).

Приклад 10.11: трет-бутиловий ефір 4-[6-(5-фтор-4-метилпіримідин-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В32)

Сполуку В32 одержують у вигляді персикового порошку (15,4 мг, 20%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_3$ 403,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 404,3 (M^+ , 99%).

Приклад 10.12: трет-бутиловий ефір 4-[6-(6-метокси-5-метилпіримідин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В33)

Сполуку В33 одержують у вигляді білуватого порошку (10,7 мг, 10%). Точна маса розрахована для $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$ 415,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 416,3 (M^+ , 92%).

Приклад 10.13: трет-бутиловий ефір 4-[6-(6-метокси-2-метилпіримідин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В34)

Сполуку В34 одержують у вигляді білуватого порошку (2 мг, 2%). Точна маса розрахована для $C_{21}H_{29}N_5O_4$ 415,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 416,3 ($M+H^+$, 94%).

Приклад 10.14: трет-бутиловий ефір 4-[6-(6-фтор-5-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В35)

Сполуку В35 одержують у вигляді рудувато-коричневого порошку (12,7 мг, 20%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{26}FN_5O_3$ 403,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 404,3 ($M+H^+$, 92%).

Приклад 10.15: трет-бутиловий ефір 4-[6-(2-хлор-6-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В36)

Сполуку В36 одержують у вигляді жовтого порошку (11,5 мг, 10%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{26}ClN_5O_3$ 419,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 420,5 ($M+H^+$, 99%).

Приклад 10.16: трет-бутиловий ефір 4-[6-(4-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В37)

Сполуку В37 одержують у вигляді білуватого порошку (8,2 мг, 10%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{27}N_5O_3$ 385,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 386,2 ($M+H^+$, 97%).

Приклад 10.17: трет-бутиловий ефір 4-[6-(2-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В38)

Сполуку В38 одержують у вигляді білуватого порошку (7 мг, 10%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{27}N_5O_3$ 385,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 386,2 ($M+H^+$, 99%).

Приклад 10.18: трет-бутиловий ефір 4-[6-(6-хлор-2-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В39)

Сполуку В39 одержують у вигляді жовтого порошку (3,7 мг, 4%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{26}ClN_5O_3$ 419,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 420,5 ($M+H^+$, 95%).

Приклад 10.19: трет-бутиловий ефір 4-[6-(6-фторпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В40)

Сполуку В40 одержують у вигляді рудувато-коричневого порошку (13,8 мг, 20%). Точна маса розрахована для $C_{19}H_{24}FN_5O_3$ 389,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 390,2 ($M+H^+$, 91%).

Приклад 10.20: трет-бутиловий ефір 4-[6-(2-хлор-4-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В41)

Сполуку В41 одержують у вигляді білуватого порошку (7,8 мг, 10%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{26}ClN_5O_3$ 419,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 420,5 ($M+H^+$, 99%).

Приклад 10.21: трет-бутиловий ефір 4-[6-(6-метоксипіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В42)

Сполуку В42 одержують у вигляді золотистого порошку (17,4 мг, 20%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{27}N_5O_4$ 401,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 402,2 ($M+H^+$, 99%).

Приклад 10.22: трет-бутиловий ефір 4-[6-(5-фторпіридин-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В43)

Сполуку В43 одержують у вигляді персикового порошку (16,2 мг, 20%). Точна маса розрахована для $C_{19}H_{24}FN_5O_3$ 389,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 390,4 ($M+H^+$, 96%).

Приклад 10.23: трет-бутиловий ефір 4-[6-(2-фторпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В44)

Сполуку В44 одержують у вигляді коричневого порошку (9,6 мг, 10%). Точна маса розрахована для $C_{19}H_{24}FN_5O_3$ 389,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 390,1 ($M+H^+$, 99%).

Приклад 10.24: трет-бутиловий ефір 4-[6-(6-хлор-5-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В45)

Сполуку В45 одержують у вигляді білуватого порошку (7,8 мг, 10%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{26}ClN_5O_3$ 419,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 420,6 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 10.25: трет-бутиловий ефір 4-[6-(2-метилпіридин-4-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В46)

Сполуку В46 одержують у вигляді білуватого порошку (13,1 мг, 20%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{27}N_5O_3$ 385,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 386,1 ($M+H^+$, 88%).

Приклад 10.26: трет-бутиловий ефір 4-[6-(2-метоксипіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В47)

Сполуку В47 одержують у вигляді бежевого порошку (14,1 мг, 20%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{27}N_5O_4$ 401,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 402,1 ($M+H^+$, 99%).

Приклад 10.27: трет-бутиловий ефір 4-[6-(2,5-дифторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В48)

Сполуку В48 одержують у вигляді світло-коричневого порошку (16 мг, 20%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{24}F_2N_4O_3$ 406,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 407,3 ($M+H^+$, 99%).

Приклад 10.28: трет-бутиловий ефір 4-[6-(4-хлор-2-фторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В49)

Сполуку В49 одержують у вигляді порошку кольору слонячої кістки (18,3 мг, 20%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{24}ClFN_4O_3$ 422,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 423,1 ($M+H^+$, 99%).

Приклад 10.29: ізопропіловий ефір 4-[6-(2,5-дифторфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В50)

Сполуку В50 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (282,4 мг, 18%). Точна маса розра-

хована для $C_{19}H_{22}F_2N_4O_3$ 392,2, знайдено РХМС (IEP) m/z 393,5 ($M+H^+$, 98%).

Приклад 10.30: ізопропіловий ефір 4-[6-(6-метоксипіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B51)

Сполуку B51 одержують у вигляді жовтого порошку (7,1 мг, 10%). Точна маса розрахована для $C_{19}H_{25}N_5O_4$ 387,2, знайдено РХМС (IEP) m/z 388,2 ($M+H^+$, 93%).

Приклад 10.31: ізопропіловий ефір 4-[6-(4-ціано-3-метоксифеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B52)

Сполуку B52 одержують у вигляді жовтого порошку (6,3 мг, 7%). Точна маса розрахована для $C_{21}H_{25}N_5O_4$ 411,2, знайдено РХМС (IEP) m/z 412,1 ($M+H^+$, 80%).

Приклад 10.32: ізопропіловий ефір 4-[6-(3-фтор-4-гідроксифеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B53)

Сполуку B53 одержують у вигляді білуватого порошку (1,5 мг, 2%). Точна маса розрахована для $C_{19}H_{23}FN_4O_4$ 390,2, знайдено РХМС (IEP) m/z 391,2 ($M+H^+$, 98%).

Приклад 10.33: ізопропіловий ефір 4-[6-(6-етоксипіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B54)

Сполуку B54 одержують у вигляді білуватого порошку (3,1 мг, 4%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{27}N_5O_4$ 401,2, знайдено РХМС (IEP) m/z 402,3 ($M+H^+$, 96%).

Приклад 10.34: ізопропіловий ефір 4-[6-(2,5-дифтор-4-ізопропоксибеніл-аміно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B55)

Сполуку B55 одержують у вигляді коричневого порошку (18,9 мг, 20%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{28}F_2N_4O_4$ 450,2, знайдено РХМС (IEP) m/z 451,3 ($M+H^+$, 87%).

Приклад 10.35: (2-фтор-4-метансульфонілбеніл)-[6-(5'-ізопропокси-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-ілокси)піримідин-4-іл]-амін (сполука B56)

Сполуку B56 одержують у вигляді твердої речовини (18 мг, 25%). Точна маса розрахована для $C_{24}H_{28}FN_5O_4S$ 501,2, знайдено 502,3 ($M+H^+$).

Приклад 10.36: ізопропіловий ефір 4-[6-(2,5-дифтор-4-пропоксибеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B61)

Стадія 1: одержання бензилового ефіру (2,5-дифтор-4-гідроксифеніл)-карбаїнової кислоти

Суміш 4-аміно-2,5-дифторфенол (2,1 г, 14,5 ммоль) і бікарбонату натрію (1,33 г, 15,9 ммоль) в 20 мл ацетонітрилу охолоджують на крижаній бані. Додають бензилкарбонат (2,3 мл, 15,9 ммоль) і суміш нагрівають до кімнатної температури. Через 3 год. суміш концентрують, і залишок екстрагують CH_2Cl_2 і розчином 1М HCl . Одержану органічну фазу екстрагують 2М $NaOH$. Шар H_2O підкисляють концентрованою HCl і екстрагують CH_2Cl_2 . Органічну фазу сушать над $MgSO_4$, фільтрують і концен-

трують з одержанням бензилового ефіру (2,5-дифтор-4-гідроксифеніл)-карбаїнової кислоти у вигляді червонуватої твердої речовини (3,84 г, 95%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 5,16 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 6,73-6,79 (м, 2H), 7,33-7,42 (м, 5H), 7,92 (сш, 1H). Точна маса розрахована для $C_{14}H_{11}F_2NO_3$ 279,07, знайдено 280,0 (MH^+).

Стадія 2: одержання бензилового ефіру (2,5-дифтор-4-пропоксибеніл)-карбаїнової кислоти

Суміш бензилового ефіру (2,5-дифтор-4-гідроксифеніл)-карбаїнової кислоти (743 мг, 2,66 ммоль), карбонату калію (703 мг, 5,72 ммоль) і 1-йодпропану (556 мкл, 5,72 ммоль) перемішують при температурі 60°C протягом 16 годин. Суміш концентрують, і залишок екстрагують CH_2Cl_2 і розчином 1М $NaOH$. Органічні фази сушать над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують з одержанням бензилового ефіру (2,5-дифтор-4-пропоксибеніл)-карбаїнової кислоти у вигляді червонуватої сполуки (846 мг, 99%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,19-1,23 (т, 3H), 1,95-2,04 (ткв, 2H), 4,08-4,11 (т, 2H), 5,38 (с, 2H), 6,87-6,92 (м, 2H), 7,51-7,59 (м, 5H), 8,05 (сш, 1H). Точна маса розрахована для $C_{17}H_{17}F_2NO_3$ 321,12, знайдено 322,1 (MH^+), 643,7 ($2MH^+$).

Стадія 3: одержанням 2,5-дифтор-4-пропоксибеніламіну

До розчину бензилового ефіру (2,5-дифтор-4-пропоксибеніл)-карбаїнової кислоти (2,50 г, 7,81 ммоль) в 100 мл метанолу додають 10% паладій на вугіллі (50% у воді) і водень барботують через суміш протягом 1 хв. Суміш перемішують в атмосфері водню (балон) при кімнатній температурі. Через 4 години Pd/C відфільтровують і промивають $MeOH$. До фільтрату додають 5 мл 4М HCl в діоксані, і суміш концентрують з одержанням 2,5-дифтор-4-пропоксибеніламіну у вигляді червонуватої твердої речовини (1,65 г, 94%). Точна маса розрахована для $C_9H_{11}F_2NO$ 187,08, знайдено 188,2 (MH^+).

Стадія 4: одержання ізопропілового ефіру 4-[6-(2,5-дифтор-4-пропоксибеніл-аміно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B61)

Сполуку B61 одержують відповідно до описаної тут методики із застосуванням ізопропілового ефіру 4-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)піперидин-1-карбонової кислоти і 2,5-дифтор-4-пропоксибеніламіну з одержанням рудувато-коричневої твердої речовини (сіль ТФК, 280 мг, 30%). 1H ЯМР ($MeOD$, 400 МГц) δ 0,83-0,88 (т, 3H), 1,00-1,04 (д, 6H), 1,45-1,66 (м, 4H), 1,75-1,80 (м, 2H), 8,09-3,20 (м, 2H), 3,51-3,57 (м, 2H), 3,78-3,81 (т, 2H), 4,62-4,70 (м, 1H), 4,95-5,00 (м, 1H), 5,78 (с, 1H), 6,78-6,83 (м, 1H), 7,26-7,31 (м, 1H), 8,06 (с, 1H). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{28}F_2N_4O_4$ 450,21, знайдено 451,3 (MH^+).

Приклад 10.37: ізопропіловий ефір 4-[6-(2-метил-6-пропіламінопіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B66)

Сполуку B66 одержують у вигляді твердої речовини (15 мг, 16%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{32}N_6O_3$ 428,2, знайдено 429,3 ($M+H^+$).

Приклад 10.38: ізопропіловий ефір 4-[6-(2-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B67)

Сполуку B67 одержують у вигляді твердої речовини. Точна маса розрахована для $C_{19}H_{25}N_5O_3$ 371,2, знайдено 372,2 ($M+H^+$)

Приклад 10.39: ізопропіловий ефір 4-[6-(6-ізопропіламіно-2-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B68)

Сполуку B68 одержують у вигляді твердої речовини (7 мг, 10%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{32}N_6O_3$ 428,2, знайдено 429,3 ($M+H^+$).

Приклад 10.40: ізопропіловий ефір 4-[6-(2-метил-6-пропоксипіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B69)

Сполуку B69 одержують у вигляді твердої речовини (40 мг, 55%). Точна маса розрахована для $C_{21}H_{31}N_5O_4$ 429,2, знайдено 430,2 ($M+H^+$).

Приклад 10.41: ізопропіловий ефір 4-[6-(2-фтор-4-йодфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B71)

Сполуку B71 одержують у вигляді коричневого порошку (216,2 мг, 43%). Точна маса розрахована для $C_{19}H_{22}FIN_4O_3$ 500,1 знайдено РХМС (ІЕР) m/z 501,1 ($M+H^+$, 90%).

Приклад 10.42: ізопропіловий ефір 4-[6-[метил-(2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-2Н-індазол-3-іл)аміно]піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B 72)

Сполуку B72 одержують у вигляді білого порошку (0,5 мг, 1%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{32}N_6O_3$ 428,3, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 429,3 ($M+H^+$, 58%).

Приклад 10.43: ізопропіловий ефір 4-[6-(2-метил-2Н-піразол-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B73)

Сполуку B73 одержують у вигляді білуватого порошку (0,4 мг, 1%). Точна маса розрахована для $C_{17}H_{24}N_6O_3$ 360,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 360,9 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 10.44: ізопропіловий ефір 4-[6-(2-феніл-2Н-піразол-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B74)

Сполуку B74 одержують у вигляді білуватого порошку (6,5 мг, 20%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{26}N_6O_3$ 422,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 423,1 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 10.45: ізопропіловий ефір 4-[6-(5-трет-бутил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B75)

Сполуку B75 одержують у вигляді жовтого порошку (1,9 мг, 5%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{30}N_6O_3$ 402,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 403,1 ($M+H^+$, 92%).

Приклад 10.46: ізопропіловий ефір 4-[6-(5-п-толіл-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B76)

Сполуку B76 одержують у вигляді білуватого порошку (2,8 мг, 6%). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{28}N_6O_3$ 436,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 437,3 ($M+H^+$, 97%).

Приклад 10.47: ізопропіловий ефір 4-[6-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B77)

Сполуку B77 одержують у вигляді білого порошку (4 мг, 10%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{27}N_5O_4$ 401,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 402,1 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 10.48: ізопропіловий ефір 4-[6-(4-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B78)

Сполуку B78 одержують у вигляді білуватого порошку (1,2 мг, 3%). Точна маса розрахована для $C_{19}H_{25}N_5O_3$ 371,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 372,3 ($M+H^+$, 79%).

Приклад 10.49: ізопропіловий ефір 4-[6-(4-ацетиламіно-3-метилфеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B79)

Сполуку B79 одержують у вигляді білуватого порошку (1,2 мг, 3%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{29}N_5O_4$ 427,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 428,1 ($M+H^+$, 98%).

Приклад 10.50: ізопропіловий ефір 4-[6-(3-хлор-4-фторфеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B80)

Сполуку B80 одержують у вигляді білуватого порошку (7,2 мг, 20%). Точна маса розрахована для $C_{19}H_{22}ClFN_4O_3$ 408,1, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 409,3 ($M+H^+$, 96%).

Приклад 10.51: ізопропіловий ефір 4-[6-(3,5-диметоксифеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B81)

Сполуку B81 одержують у вигляді білого порошку (1,5 мг, 4%). Точна маса розрахована для $C_{21}H_{28}N_4O_5$ 416,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 417,4 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 10.52: ізопропіловий ефір 4-[6-(6-етилпіридин-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B82)

Сполуку B82 одержують у вигляді білуватого порошку (3,7 мг, 10%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{27}N_5O_3$ 385,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 386,1 ($M+H^+$, 78%).

Приклад 10.53: ізопропіловий ефір 4-[6-(5-метилпіридин-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B83)

Сполуку B83 одержують у вигляді білуватого порошку (4,9 мг, 10%). Точна маса розрахована для $C_{19}H_{25}N_5O_3$ 371,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 372,3 ($M+H^+$, 88%).

Приклад 10.54: ізопропіловий ефір 4-[6-(2-метилхінолін-6-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B84)

Сполуку B84 одержують у вигляді жовтого порошку (2,6 мг, 10%). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{27}N_5O_3$ 421,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 422,1 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 10.55: ізопропіловий ефір 4-[6-(2-метилсульфанілбензотіазол-6-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B85)

Сполуку B85 одержують у вигляді білого порошку (0,4 мг, 1%). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{25}N_5O_3$ 459,1, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 460,3 ($M+H^+$, 85%).

Приклад 10.56: ізопропіловий ефір 4-[6-(6-морфолін-4-ілпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B86)

Сполуку B86 одержують у вигляді пурпурного порошку (3 мг, 7%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{30}N_6O_4$ 442,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 443,4 ($M+H^+$, 99%).

Приклад 10.57: ізопропіловий ефір 4-[6-(4-бензолсульфонілтіофен-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B87)

Сполуку B87 одержують у вигляді білуватого порошку (3,9 мг, 8%). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{26}N_4O_5S_2$ 502,1, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 503,3 ($M+H^+$, 98%).

Приклад 10.58: ізопропіловий ефір 4-[6-(4-піперидин-1-ілфеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B88)

Сполуку B88 одержують у вигляді пурпурного порошку (1 мг, 2%). Точна маса розрахована для $C_{24}H_{33}N_5O_3$ 439,3, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 440,4 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 10.59: ізопропіловий ефір 4-[6-(3-трифторметоксифеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B89)

Сполуку B89 одержують у вигляді бежевого порошку (6,3 мг, 10%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{23}F_3N_4O_4$ 440,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 441,2 ($M+H^+$, 80%).

Приклад 10.60: ізопропіловий ефір 4-[6-(5-оксо-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B90)

Сполуку B90 одержують у вигляді жовтого порошку (0,5 мг, 1%). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{28}N_4O_4$ 424,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 425,1 ($M+H^+$, 89%).

Приклад 10.61: ізопропіловий ефір 4-[6-(6-метил-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B91)

Сполуку B91 одержують у вигляді жовтого порошку (0,5 мг, 1%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{25}N_7O_3$ 411,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 412,3 ($M+H^+$, 78%).

Приклад 10.62: ізопропіловий ефір 4-[6-(5-ціанопіридин-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B92)

Сполуку B92 одержують у вигляді білого порошку (1,3 мг, 3%). Точна маса розрахована для $C_{19}H_{22}N_6O_3$ 382,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 383,3 ($M+H^+$, 88%).

Приклад 10.63: ізопропіловий ефір 4-[6-(4-бром-2,5-дифторфеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B93)

Сполуку B93 одержують у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини (сіль ТФК, 286,5 мг, 29%). 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,22-125 (д, 7H), 1,66-1,76 (м, 2H), 1,92-2,01 (м, 2H), 3,27-3,35 (м, 2H), 3,74-3,83 (м, 2H), 4,88-4,95 (м, 1H), 5,25-5,32 (м, 1H), 6,0 (с, 1H), 7,3-7,35 (м, 1H), 7,955-8,01 (м, 1H), 8,4 (с, 1H). Точна маса розрахована для $C_{19}H_{21}BrF_2N_4O_3$ 470,08, знайдено 471,0 (MH^+).

Приклад 10.64: ізопропіловий ефір 4-[6-(4-трифторметилпіридин-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B94)

Сполуку B94 одержують у вигляді білого порошку (2,3 мг, 5%). Точна маса розрахована для $C_{19}H_{22}F_3N_5O_3$ 425,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 426 ($M+H^+$, 75%).

Приклад 10.65: ізопропіловий ефір 4-[6-(5-метил-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B95)

Сполуку B95 одержують у вигляді білого порошку (0,4 мг, 1%). Точна маса розрахована для $C_{17}H_{24}N_6O_3$ 360,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 360,9 ($M+H^+$, 84%).

Приклад 10.66: ізопропіловий ефір 4-[6-(5-циклопропіл-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B96)

Сполуку B96 одержують у вигляді коричневого порошку (1,7 мг, 4%). Точна маса розрахована для $C_{19}H_{26}N_6O_3$ 386,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 387,3 ($M+H^+$, 66%).

Приклад 10.67: ізопропіловий ефір 4-[6-(2,6-диметилпіридин-3-іламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B97)

Сполуку B97 одержують у вигляді твердої речовини (28 мг, 36%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{27}N_5O_3$ 385,2, знайдено 386,3 ($M+H^+$).

Приклад 10.68: ізопропіловий ефір 4-[6-(4-ціано-2-метилфеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B98)

Сполуку B98 одержують у вигляді твердої речовини (20 мг, 25%). Точна маса розрахована для $C_{21}H_{25}N_5O_3$ 395,2, знайдено 396,1 ($M+H^+$).

Приклад 10.69: ізопропіловий ефір 4-[6-(4-метокси-2-метилфеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B99)

Сполуку B99 одержують у вигляді твердої речовини (24 мг, 30%). Точна маса розрахована для $C_{21}H_{28}N_4O_4$ 400,2, знайдено 401,4 ($M+H^+$).

Приклад 10.70: ізопропіловий ефір 4-[6-(2,4-диметоксифеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B100)

Сполуку В100 одержують у вигляді твердої речовини (20 мг, 24%). Точна маса розрахована для $C_{21}H_{28}N_4O_5$ 416,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 417,3 ($M+H^+$).

Приклад 10.71: ізопропіловий ефір 4-[6-(5-карбамоїлпіридин-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В102)

Сполуку В102 одержують у вигляді білуватого порошку (2,9 мг, 5%). Точна маса розрахована для $C_{19}H_{24}N_6O_4$ 400,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 401,3 ($M+H^+$, 68%).

Приклад 10.72: ізопропіловий ефір 4-[6-[4-(3,4-дифторфеніл)тіазол-2-іламіно]піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В103)

Сполуку В103 одержують у вигляді блідо-жовтого порошку (4,9 мг, 7%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{23}F_2N_5O_3S$ 475,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 476,2 ($M+H^+$, 66%).

Приклад 10.73: ізопропіловий ефір 4-[6-(5-оксо-4,5-дигідро-1Н-піразол-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В104)

Сполуку В104 одержують у вигляді блідо-жовтого порошку (0,5 мг, 0,8%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{26}N_6O_4$ 438,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 439,4 ($M+H^+$, 98%).

Приклад 10.74: ізопропіловий ефір 4-[6-(3-оксазол-5-ілфеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В105)

Сполуку В105 одержують у вигляді блідо-жовтого порошку (5,4 мг, 9%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{25}N_5O_4$ 423,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 424,3 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 10.75: ізопропіловий ефір 4-[6-(5-трифторметилпіридин-2-іламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В106)

Сполуку В106 одержують у вигляді білуватого порошку (4,8 мг, 7%). Точна маса розрахована для $C_{19}H_{22}F_3N_5O_3$ 425,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 426,4 ($M+H^+$, 44%).

Приклад 10.76: ізопропіловий ефір 4-[6-(4-хлор-2-трифторметокси-феніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В107)

Сполуку В107 одержують у вигляді коричневого порошку (32,6 мг, 46%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{22}ClF_3N_4O_4$ 474,1, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 475,3 ($M+H^+$, 93%).

Приклад 10.77: ізопропіловий ефір 4-[6-[(5-піридин-2-ілтіофен-2-ілметил)-аміно]піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В108)

Сполуку В108 одержують у вигляді білуватого порошку (1,6 мг, 2%). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{27}N_5O_3S$ 453,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 451,4 ($M+H^+$, 71%).

Приклад 10.78: ізопропіловий ефір 4-[6-[5-(4-хлорфеніл)-2Н-піразол-3-іламіно]піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В109)

Сполуку В109 одержують у вигляді коричневого порошку (1,1 мг, 2%). Точна маса розрахована

для $C_{22}H_{25}ClN_6O_3$ 456,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 457,1 ($M+H^+$, 77%).

Приклад 10.79: ізопропіловий ефір 4-[6-(1-оксоіндан-5-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В110)

Сполуку В110 одержують у вигляді коричневого порошку (3,6 мг, 6%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{26}N_4O_4$ 410,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 411,0 ($M+H^+$, 42%).

Приклад 10.80: ізопропіловий ефір 4-[6-[5-(1-метилпіролідин-2-іл)-піридин-2-іламіно]піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В111)

Сполуку В111 одержують у вигляді білуватого порошку (0,6 мг, 0,9%). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{32}N_6O_3$ 440,3, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 440,4 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 10.81: ізопропіловий ефір 4-[6-(6-метокси-2-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В112)

Сполуку В112 одержують у вигляді жовтого порошку (3,4 мг, 6%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{27}N_5O_4$ 401,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 402,1 ($M+H^+$, 99%).

Приклад 10.82: ізопропіловий ефір 4-[6-(5-бром-3-метилпіридин-2-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В113)

Сполуку В113 одержують у вигляді білого порошку (6,6 мг, 10%). Точна маса розрахована для $C_{19}H_{24}BrN_5O_3$ 449,1, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 452,2 ($M+H^+$, 94%).

Приклад 10.83: ізопропіловий ефір 4-[6-(2-хлор-6-метилпіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В114)

Сполуку В114 одержують у вигляді бежевого порошку (7,9 мг, 13%). Точна маса розрахована для $C_{19}H_{24}ClN_5O_3$ 405,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 406,2 ($M+H^+$, 98%).

Приклад 10.84: ізопропіловий ефір 4-[6-(2-етинілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В115)

Сполуку В115 одержують у вигляді коричневого порошку (2,3 мг, 4%). Точна маса розрахована для $C_8H_{24}N_4O_3$ 380,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 381,2 ($M+H^+$, 56%).

Приклад 10.85: ізопропіловий ефір 4-[6-(4-бром-2-трифторметокси-феніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В116)

Сполуку В116 одержують у вигляді бежевого порошку (16,6 мг, 21%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{22}BrF_3N_4O_4$ 518,1, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 519,2 ($M+H^+$, 91%).

Приклад 10.86: ізопропіловий ефір 4-[6-(3-йод-4-метилфеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В117)

Сполуку В117 одержують у вигляді білуватого порошку (0,7 мг, 0,8%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{25}IN_4O_3$ 496,1, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 497,3 ($M+H^+$, 98%).

Приклад 10.87: ізопропіловий ефір 4-[6-(2-фтор-5-метилфеніламіно)-піримідин-4-

ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B118)

Сполуку B118 одержують у вигляді білуватого порошку (10,6 мг, 18%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{25}FN_4O_3$ 388,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 389,4 ($M+H^+$, 95%).

Приклад 10.88: ізопропіловий ефір 4-{6-[5-(4-метоксифеніл)-[1,3,4]-тіадіазол-2-іламіно]піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B119)

Сполуку B119 одержують у вигляді білуватого порошку (2,5 мг, 4%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{26}N_6O_4S$ 470,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 473,3 ($M+H^+$, 52%).

Приклад 10.89: ізопропіловий ефір 4-{6-(3,5-диметилізоксазол-4-іламіно)-піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B120)

Сполуку B120 одержують у вигляді білого порошку (3,1 мг, 6%). Точна маса розрахована для $C_{18}H_{25}N_5O_4$ 375,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 376,1 ($M+H^+$, 100%).

Приклад 10.90: ізопропіловий ефір 4-{2-(2,5-дифтор-4-пропоксифеніламіно)-піридин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B121)

Сполуку B121 одержують у вигляді твердої речовини. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8,02 (д, 1H), 7,72 (м, 1H), 6,76 (м, 1H), 6,34 (м, 1H), 6,28 (шс, 1H), 4,90 (м, 1H), 4,50 (м, 1H), 3,93 (т, 2H), 3,66 (м, 2H), 3,39 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,23 (д, 6H), 1,02 (т, 3H), LPMC розрахована для $C_{23}H_{29}F_2N_3O_4$ 449,21, знайдено: 450,5 ($M+H^+$).

Приклад 10.91: (2,5-дифтор-4-пропоксифеніл)-{6-[1-(5-ізопропіл-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піперидин-4-ілокси]піримідин-4-іл}амін (сполука B133)

Сполуку B133 одержують у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини (сіль HCl, 65,9 мг, 18%). 1H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 0,84-0,88 (т, 3H), 1,05-1,07 (д, 6H), 1,60-1,76 (м, 4H), 1,92-2,01 (м, 2H), 2,63-2,68 (м, 1H), 3,42-3,47 (м, 2H), 3,61-3,65 (м, 2H), 3,83-3,86 (т, 2H), 5,03-5,08 (м, 1H), 6,08 (с, 1H), 6,92-6,97 (м, 1H), 7,16-7,21 (м, 1H), 8,32 (с, 1H). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{28}F_2N_6O_3$ 474,22, знайдено 475,4 (MH^+).

Приклад 10.92: ізопропіловий ефір 4-{6-(2,5-дифтор-4-пропіламінофеніл-аміно)піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B122)

Суміш ізопропілового ефіру 4-{6-(4-бром-2,5-дифторфеніламіно)піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти (сіль ТФК, 51,2 мг, 0,087 ммоль), йодиду міді (17,6 мг, 0,092 ммоль), карбонату калію (37,3 мг, 0,269 ммоль), пропіламіну (57,4 мкл, 0,698 ммоль) і L-проліну (21,2 мг, 0,184 ммоль) в 1,5 мл ДМСО нагрівають в мікрохвилях протягом 9 годин при температурі 80°C. Суміш очищають ВЕРХ з одержанням сполуки B122 у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини (сіль ТФК, 13 мг, 26%). 1H ЯМР (MeOD- d_4 , 400 МГц) δ 0,85-0,91 (м, 3H), 1,09-1,14 (д, 6H), 1,51-1,60 (м, 2H), 1,61-1,71 (м, 2H), 1,85-1,95 (м, 2H), 3,02-3,08 (м, 2H), 3,25-3,35 (м, 2H), 3,55-3,65 (м, 2H), 4,70-4,80 (м, 1H), 5,04-5,12 (м, 1H), 6,14 (с, 1H), 6,63-6,71 (м, 1H), 7,16-7,24 (м, 1H), 8,36 (с,

1H). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{29}F_2N_5O_3$ 449,22, знайдено 450,3 (MH^+).

Приклад 10.93: ізопропіловий ефір 4-{6-(2,5-дифтор-4-морфолін-4-ілфеніламіно)піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B123)

Сполуку B123 одержують у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини (сіль ТФК, 9,8 мг, 12%). 1H ЯМР (MeOD- d_4 , 400 МГц) δ 1,00-1,05 (д, 6H), 1,53-1,63 (м, 2H), 1,76-1,87 (м, 2H), 2,88-2,94 (м, 4H), 3,17-3,27 (м, 2H), 3,46-3,55 (м, 2H), 3,59-3,65 (м, 4H), 4,6-4,7 (м, 1H), 4,93-5,00 (м, 1H), 6,1 (с, 1H), 6,75-6,83 (м, 1H), 7,15-7,23 (м, 1H), 8,30 (с, 1H). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{29}F_2N_5O_4$ 477,22, знайдено 478,4 (MH^+).

Приклад 10.94: ізопропіловий ефір 4-{6-(2,5-дифтор-4-[(тетрагідрофуран-2-ілметил)аміно]феніламіно)-піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B136)

Сполуку B136 одержують у вигляді білої твердої речовини (сіль HCl, 48,8 мг, 22%). 1H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 1,05-1,10 (д, 6H), 1,49-1,70 (м, 3H), 1,78-1,98 (м, 5H), 3,02-, 3,11 (м, 1H), 3,22-3,31 (м, 2H), 3,54-3,69 (м, 4H), 3,71-3,78 (м, 1H), 3,92-3,98 (м, 1H), 4,64-4,70 (с, 1H), 5,03-5,11 (м, 1H), 6,07 (с, 1H), 6,64-6,69 (м, 1H), 7,04-7,09 (м, 1H), 8,32 (с, 1H). Точна маса розрахована для $C_{24}H_{31}F_2N_5O_4$ 491,23, знайдено 492,4 (MH^+).

Приклад 10.95: ізопропіловий ефір 4-{6-[2,5-дифтор-4-(2-метоксietiламіно)-феніламіно]піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B135)

Сполуку B135 одержують у вигляді білої твердої речовини (сіль HCl, 44,5 мг, 21%). 1H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 1,14-1,16 (д, 6H), 1,63-1,72 (м, 2H), 1,88-1,98 (м, 2H), 3,26-3,38 (м, 7H), 3,47-3,51 (м, 2H), 3,60-3,68 (м, 2H), 4,64-4,70 (с, 1H), 5,10-5,06 (м, 1H), 6,13 (с, 1H), 6,68-6,73 (м, 1H), 7,13-7,17 (м, 1H), 8,44 (с, 1H). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{29}F_2N_5O_4$ 465,22, знайдено 466,4 (MH^+).

Приклад 10.96: ізопропіловий ефір 4-{6-(4-бутиламіно-2,5-дифторфеніл-аміно)піримідин-4-ілокси}піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B137)

Сполуку B137 одержують у вигляді білої твердої речовини (сіль HCl, 70,1 мг, 33%). 1H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 1,10-1,14 (т, 3H), 1,38-1,40 (д, 6H), 1,54-1,62 (м, 2H), 1,75-1,83 (м, 2H), 1,91-1,95 (м, 2H), 2,14-2,18 (м, 2H), 3,34-3,37 (м, 2H), 3,5-3,61 (м, 2H), 3,85-3,91 (м, 2H), 4,64-4,70 (с, 1H), 5,32-5,38 (м, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,90-6,95 (м, 1H), 7,43-7,48 (с, 1H), 8,62 (с, 1H). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{31}F_2N_5O_4$ 463,24, знайдено 464,5 (MH^+).

Приклад 10.97: ізопропіловий ефір 4-{6-[2,5-дифтор-4-(3-метилбутиламіно)-феніламіно]піримідин-4-ілокси}-піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B138)

Сполуку B138 одержують у вигляді білої твердої речовини (сіль HCl, 100 мг, 45%). 1H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 0,77-0,78 (д, 6H), 1,04-1,06 (д, 6H), 1,34-1,40 (м, 2H), 1,48-1,81 (м, 3H), 1,79-1,88 (м, 2H), 3,02-3,10 (м, 2H), 3,18-3,25 (м, 2H), 3,50-3,57 (м, 2H), 4,64-4,70 (м, 1H), 4,95-5,02 (м, 1H), 6,08 (с, 1H), 6,61-6,66 (м, 1H), 7,14-7,18 (м, 1H),

8,29 (с, 1H). Точна маса розрахована для $C_{24}H_{33}F_2N_5O_3$ 477,26, знайдено 478,5 (MH⁺).

Приклад 10.98: ізопропіловий ефір 4-[6-(2,5-дифтор-4-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)феніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B145)

Сполуку B145 одержують у вигляді твердої речовини (4 мг, 4%). Точна маса розрахована для $C_{24}H_{30}F_2N_4O_5$ 492,2, знайдено 493,6 (MH⁺).

Наступні сполуки одержують із застосуванням загальної методики, описаної у прикладі 10.1

Приклад 10.99: трет-бутиловий ефір 4-[6-(3-фтор-4-метилфеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B16)

Сполуку B16 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (16 мг, 27%). Точна маса розрахована для $C_{21}H_{27}FN_4O_3$ 402,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 403,2 (M+H⁺, 100%).

Приклад 10.100: трет-бутиловий ефір 4-[6-(3-гідрокси-4-метоксифеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B17)

Сполуку B17 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (11 мг, 18%). Точна маса розрахована для $C_{21}H_{28}N_4O_5$ 416,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 417,1 (M+H⁺, 100%).

Приклад 10.101: трет-бутиловий ефір 4-[6-(6-ціанопіридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B18)

Сполуку B18 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (7 мг, 12%). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{24}N_6O_3$ 396,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 397,1 (M+H⁺, 100%).

Приклад 10.102: трет-бутиловий ефір 4-[6-(3-хлор-4-ціанофеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B19)

Сполуку B19 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (19 мг, 30%). Точна маса розрахована для $C_{21}H_{24}ClN_5O_3$ 429,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 430,2 (M+H⁺, 100%).

Приклад 10.103: трет-бутиловий ефір 4-[6-(3-фтор-4-метоксифеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B21)

Сполуку B21 одержують у вигляді коричневої твердої речовини (12 мг, 19%). Точна маса розрахована для $C_{21}H_{27}FN_4O_4$ 418,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 419,4 (M+H⁺, 100%).

Приклад 10.104: трет-бутиловий ефір 4-[6-(3,4-диметоксифеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B22)

Сполуку B22 одержують у вигляді коричневої твердої речовини (9 мг, 14%). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{30}N_4O_5$ 430,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 431,3 (M+H⁺, 100%).

Приклад 10.105: трет-бутиловий ефір 4-[6-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B23)

Сполуку B23 одержують у вигляді коричневої твердої речовини (7 мг, 11%). Точна маса розра-

хована для $C_{22}H_{28}N_4O_5$ 428,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 429,3 (M+H⁺, 100%).

Приклад 10.106: ізопропіловий ефір 4-[6-(4-ціано-2,5-дифторфеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B24)

2,5-Дифтор-4-[6-(піперидин-4-ілокси)піримідин-4-іламіно]бензонітрил (1,793 г, 4,6 ммоль) і ТЕА (18,4 ммоль, 4 екв.) розчиняють в ТГФ (10 мл) і потім в розчин додають хлорформіат ізопропілу (5,98 ммоль, 1,3 екв.). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Неочищену суміш очищають на випарній колоні (гексан:етилацетат=1:1) з одержанням сполуки B24 у вигляді білої твердої речовини (400 мг, 21%). ¹H ЯМР 400 МГц CDCl₃ δ (ч./млн.): 9,86 (с, NH); 8,65 (дд, 1H); 8,55 (с, 1H); 7,97 (дд, 1H); 6,55 (с, 1H); 5,21 (м, 1H); 4,78 (сеп, 1H); 3,75-3,70 (м, 2H); 3,22-3,20 (м, 2H); 1,99-1,94 (м, 2H); 1,59-1,55 (м, 2H); 1,19 (д, 6H). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{21}F_2N_5O_3$ 417,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 418,2 (M+H⁺, 100%).

Приклад 10.107: ізопропіловий ефір 4-[6-(4-етокси-2,5-дифторфеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B26)

Сполуку B26 одержують у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини (17 мг, 20%). Точна маса розрахована для $C_{21}H_{26}F_2N_4O_4$ 436,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 437,3 (M+H⁺, 100%).

Приклад 10.108: (2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-{6-[1-(3-ізопропіл-1,2,4)оксадіазол-5-іл]піперидин-4-ілокси]піримідин-4-іл}амін (сполука B57)

Стадія 1: одержання амідоксиму ізопропілу

Розчин ізобутиронітрилу (276 г, 4,0 моль) в EtOH (2,0 л) об'єднують з гідроксиламіном (50% водний розчин, 1,1 л, 16 моль) і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 год. Потім розчинник видаляють у вакуумі і залишкову воду азеотропно видаляють із застосуванням толуолу. Залишок вміщують в CH₂Cl₂, сушать над MgSO₄ і розчинник видаляють з одержанням білої твердої речовини (402 г, вихід 98%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,94 (шс, 1H), 4,55 (шс, 2H), 2,47 (м, 1H), 1,20 (д, 6H, J=7,1 Гц).

Стадія 2: одержання 1-ціано-4-гідроксипіперидину

5-Літрову 3-гірлу колбу обладнують механічною мішалкою, дефлегматором і порошковою додатковою лійкою. Бікарбонат натрію (840 г, 10 ммоль) додають через порошкову лійку при перемішуванні, потім поступово додають воду (близько 300-400 мл) при енергійному перемішуванні з одержанням густої однорідної суспензії. Потім колбу вміщують на крижану баню, і додають розчин 4-гідроксипіперидину (506 г, 5,00 моль) в CH₂Cl₂ (1,0 л), і вміст енергійно перемішують при охолодженні. Краплями додають розчин броміду ціаногену (640 г, 6,0 моль) в CH₂Cl₂ (600 мл) протягом 2 год., і перемішування продовжують протягом ще 30 хв. Крижану баню видаляють, і механічну мішалку замінюють на магнітну мішалку, і реакційну суміш перемішують протягом 16 год. Вміст колби знов механічно перемішують і додають карбонат

натрію (100 г) для того, щоб забезпечити повну нейтралізацію. Додають MgSO_4 (500 г), і енергійне перемішування продовжують протягом 15 хв. Одержану суспензію фільтрують, промивають CH_2Cl_2 (2,0 л). При видаленні розчинника одержують світло-жовту в'язку олію (574 г, вихід 91%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,80 (м, 1H), 3,39 (м, 2H), 3,05 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,70 (шс, 1H), 1,62 (м, 2H); МС m/z 212,1 (M^+).

Стадія 3: 4-гідрокси-1-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)піперидин

Змінюючи метод, описаний у Yarovenko et al. in Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. 1991, 40, 1924; ZnCl_2 (1N в простому ефірі, 120 мл, 120 ммоль) краплями додають протягом 15 хв. в розчин, що магнітно перемішується, зі стадії 1 (12,2 г, 120 ммоль) і стадії 2 (12,6 г, 100 ммоль) в етилацетаті (500 мл). Осад утворюється відразу ж після додавання, і в момент зупинки лопатки мішалки в матриці необхідне ручне струшування реакційної суміші протягом часу додавання, що залишився. Після вистоявання протягом 15 хв. надосадову рідину декантують і фільтрують, і залишок двічі промивають простим ефіром, утворюючи твердий білий осад, який збирають фільтрацією. Осад ідентифікують за допомогою РХМС як проміжну сполуку О-амідиноамідоксиму (m/z 229). Цей матеріал вміщують в конц. HCl (50 мл), розбавляють до 4N EtOH (100 мл) і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 год. При охолодженні білий осад видаляють фільтрацією, потім фільтрат зменшують до 50 мл і розбавляють 100 мл води. Додають твердий Na_2CO_3 доти, доки суміш не стане лужною, додають CH_2Cl_2 , і одержану суміш фільтрують, промиваючи CH_2Cl_2 . Органічний екстракт відділяють, сушать над MgSO_4 , і розчинник видаляють з одержанням в'язкої янтарної олії (10,5 г, вихід 71%): ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,95 (м, 3H), 3,37 (м, 2H), 2,88 (м, 1H), 2,34 (шс, 1H), 1,93 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,28 (д, 6H, $J=7,1$ Гц); МС m/z 212,3 (M^+).

Стадія 4: одержання (2-фтор-4-метансульфонілфеніл)-(6-[1-(3-ізопропіл-1,2,4)оксадіазол-5-іл]піперидин-4-ілокси)піримідин-4-іламіну (сполука В57)

Сполуку В57 одержують відповідно до описаної вище методики у вигляді коричневої олії (230 мг, 20%). ^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 δ (ч./млн.): 9,64 (с, NH); 8,49-8,45 (м, 2H); 7,80 (д, 1H); 7,71 (д, 1H); 6,41 (с, 1H); 5,25 (м, 1H); 3,82-3,78 (м, 2H); 3,50-3,44 (м, 2H); 3,23 (с, 3H); 2,07-2,04 (м, 2H); 1,75-1,73 (м, 2H); 1,18 (д, 6H). Точна маса розрахована для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$ 476,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 477,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 10.109: ізопропіловий ефір 4-[6-(4-ціано-2-фторфеніламіно)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В58)

Сполуку В58 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (34 мг, 57%). ^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 δ (ч./млн.): 8,46 (с, 1H); 7,62-7,53 (м, 3H); 5,96 (с, 1H); 5,38 (м, 1H); 4,92 (сеп, 1H); 3,81-3,78 (дш, 2H); 3,35-3,29 (м, 2H); 1,97 (сш, 2H); 1,73 (мш, 2H); 1,26 (д, 6H). Точна маса розрахована для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_3$ 399,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 400,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 10.110: ізопропіловий ефір 4-[6-(піридин-3-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В 59)

Сполуку В59 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (34 мг, 46%). ^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 δ (ч./млн.): 9,22 (с, 1H); 8,79 (д, 1H); 8,54 (с, 1H); 8,49 (д, 1H); 7,86-7,83 (м, 1H); 6,41 (с, 1H); 5,30 (м, 1H); 4,93 (сеп, 1H); 3,81-3,76 (м, 2H); 3,41-3,34 (м, 2H); 2,02-1,98 (сш, 2H); 1,80-1,76 (сш, 2H); 1,26 (д, 6H). Точна маса розрахована для $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$ 357,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 358,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 10.111: ізопропіловий ефір 4-[6-(піридин-4-іламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В60)

Сполуку В60 одержують у вигляді жовтої твердої речовини (21 мг, 30%). ^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 δ (ч./млн.): 8,56 (с, 1H); 8,36 (д, 2H); 8,27 (д, 2H); 6,57 (с, 1H); 5,3ПРО (м, 1H); 4,93 (сеп, 1H); 3,81-3,77 (м, 2H); 3,38-3,32 (м, 2H); 1,97 (сш, 2H); 1,77-1,73 (сш, 2H); 1,25 (д, 6H). Точна маса розрахована для $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$ 357,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 358,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 10.112: ізопропіловий ефір 4-[6-(2,5-дифторфенокси)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В142)

Сполуку В142 одержують у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР 400 МГц CDCl_3 δ (ч./млн.): 8,49 (с, 1H); 7,20-7,15 (м, 1H); 7,01-6,96 (м, 2H); 6,22 (с, 1H); 5,33-5,31 (м, 1H); 4,93 (сеп, 1H); 3,80-3,74 (м, 2H); 3,44-3,38 (м, 2H); 2,03-1,98 (м, 2H); 1,82-1,77 (м, 2H); 1,27 (д, 6H). Точна маса розрахована для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ 393,2, знайдено РХМС (ІЕР) m/z 394,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Приклад 10.113: одержання трет-бутилового ефіру 4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піридин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В146)

Суспензію трет-бутилового ефіру 4-(6-бромпіридин-2-ілокси)піперидин-1-карбонової кислоти (2,93 г, 8,23 ммоль) і 2-фтор-4-метансульфонілфеніламіну (1,87 г, 9,87 ммоль) в безводному толуолі (82 мл) дегазують барботуванням газоподібного азоту через суспензію протягом 15 хв. Додають трис(добензилиден-ацетон)дипаладій(0) (Pd_2dba_3) (754 мг, 0,82 ммоль), 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан (dppp) (678 мг, 1,65 ммоль) і NaOtBu (1,11 г, 11,5 ммоль), реакційну колбу продувають газоподібним азотом, і реакційну суміш нагрівають при температурі 70°C в атмосфері азоту протягом 9 год. Реакційну суміш розбавляють простим ефіром (83 мг), промивають насиченим розчином солі 3 рази (3x85 мл), потім тверді речовини в органічному і водному шарах фільтрують і промивають простим ефіром 3 рази. Органічні екстракти і промивки об'єднують, сушать над MgSO_4 і розчинник випаровують у вакуумі з одержанням твердої речовини, яку очищають флеш-хроматографією із застосуванням гексану- EtOAc (50:50, об./об.) з одержанням трет-бутилового ефіру 4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)-піридин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука В146) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (3,47 г, 91%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,53 (м,

1H), 7,66 (м, 2H), 7,53 (м, 1H), 6,83 (шс, 1H), 6,42 (д, 1H), 6,36 (д, 1H), 5,13 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,31 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 2,01 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,48 (с, 9H). LRMC обчислена для $C_{22}H_{28}FN_3O_5S$: 465,17. Знайдено: 466,2 (M+H)⁺.

Приклад 10.114: одержання ізопропілового ефіру 4-[2-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піридин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B151)

Сполуку B151 одержують з ізопропілового ефіру 4-(2-хлорпіридин-4-ілокси)піперидин-1-карбонової кислоти і 2-фтор-4-метансульфонілфеніламіну із застосуванням загальної методики, описаної у прикладі 10.1, стадія 3. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,59 (м, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,66 (м, 2H), 6,84 (шс, 1H), 6,5 (м, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,91 (м, 1H), 4,56 (м, 1H), 3,69 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 1,24 (д, 6H), LRMC обчислена для $C_{21}H_{26}FN_3O_5S$: 451,16. Знайдено: 452,3 (M+H)⁺.

Приклад 10.115: одержання ізопропілового ефіру 4-[4-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піридин-2-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B149)

Суміш ізопропілового ефіру 4-(4-хлорпіридин-2-ілокси)піперидин-1-карбонової кислоти (82 мг, 0,274 ммоль), ацетату паладію (8,3 мг, 0,037 ммоль), 2,8,9-триізобутіл-2,5,8,9-тетрааза-1-фосфабіцикло[3,3,3]ундекану (26,3 мкл, 0,077 ммоль), 2-фтор-4-метансульфонілфеніламіну (77,8 мг, 0,41 ммоль), трет-бутоксиду натрію (53 мг, 0,55 ммоль) і 4 мл діоксану нагрівають в мікрохвилях протягом 2 годин при температурі 120°C. Суміш очищують ВЕРХ з одержанням ізопропілового ефіру 4-[4-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піридин-2-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини (сіль ТФК, 88 мг, 57%). ¹H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 1,27-1,28 (д, 6H), 1,82-1,86 (м, 2H), 2,03-2,08 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,42-3,50 (м, 2H), 3,71-3,78 (м, 2H), 4,98-5,01 (м, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,87-6,89 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,89-7,99 (м, 3H). Точна маса розрахована для $C_{21}H_{26}FN_3O_5S$ 451,16, знайдено 452,3 (MH⁺).

Приклад 10.116: одержання трет-бутилового ефіру 4-[5-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піридин-3-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B147)

трет-Бутоксид натрію (17 мг, 0,180 ммоль), BINAP (96 мг, 0,154 ммоль), Pd₂(dba)₃ (75 мг, 0,0824 ммоль), трет-бутилового ефіру 4-(5-бромпіридин-3-ілокси)піперидин-1-карбонової кислоти (46 мг, 0,0129 ммоль) і 2-фтор-4-метансульфонілфеніламіну (29 мг, 0,155 ммоль) суспендують в толуолі (5 мл), і цю суміш нагрівають до температури 70°C в атмосфері азоту протягом 18 год. Розчинник випаровують у вакуумі з одержанням олії, яку розчиняють в ДМСО (1 мл), і цей неочищений продукт очищують мас-тригерною препаративною ВЕРХ з одержанням трет-бутилового ефіру 4-[5-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піридин-3-

ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді олії (4 мг). Точна маса розрахована для $C_{22}H_{28}FN_3O_5S$: 465,17. Знайдено 466,4 (M+H)⁺, 410,3 (M-56+H)⁺.

Приклад 10.117: одержання ізопропілового ефіру 4-[6-(2-метил-4-пропіламінофеніламіно)піримідин-4-ілокси]пшеридин-1-карбонової кислоти (сполука B124)

Стадія 1: одержання ізопропілового ефіру 4-[6-(4-йод-2-метилфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш ізопропілового ефіру 4-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)піперидин-1-карбонової кислоти (687 мг, 2,29 ммоль), 2-метил-4-йоданіліну (533 мг, 2,29 ммоль) і трет-бутоксиду натрію (220 мг, 2,29 ммоль) в 20 мл діоксану нагрівають при мікрохвильовому опроміненні протягом 90 хв. при температурі 80°C. Суміш очищують ВЕРХ з одержанням ізопропілового ефіру 4-[6-(4-йод-2-метилфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФК, 188 мг, 13%). ¹H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 1,01-1,03 (д, 6H), 1,45-1,52 (м, 2H), 1,73-1,80 (м, 2H), 1,99 (с, 3H), 3,10-3,18 (м, 2H), 3,47-3,53 (м, 1H), 4,94-4,97 (м, 1H), 5,70 (с, 1H), 6,88-6,90 (д, 1H), 7,37-7,39 (д, 1H), 7,49 (с, 1H), 8,06 (с, 1H). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{25}IN_4O_3$ 496,10, знайдено 496,34 (MH⁺).

Стадія 2: одержання ізопропілового ефіру 4-[6-(2-метил-4-пропіламінофеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B124)

Сполуку B124 одержують відповідно до методики, описаної вище, у вигляді білої твердої речовини (сіль ТФК, 120 мг, 74%). ¹H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 0,86-0,90 (т, 3H), 1,07-1,09 (д, 6H), 1,50-1,60 (м, 4H), 1,80-1,87 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 3,09-3,20 (м, 4H), 3,55-3,62 (м, 2H), 4,67-4,74 (м, 1H), 5,03-5,06 (м, 1H), 5,79 (с, 1H), 6,92-6,94 (д, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,27-7,29 (д, 1H), 8,09 (с, 1H). Точна маса розрахована для $C_{23}H_{33}N_5O_3$ 427,26, знайдено 428,2 (MH⁺).

Приклад 10.117: одержання ізопропілового ефіру 4-[6-(2-фтор-4-метансульфонілфеніламіно)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B3)

(2-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-[6-(піперидин-4-ілокси)піримідин-4-іл]-амін (697 мг, 1,3 ммоль) і TEA (5,2 ммоль, 4 екв.) розчиняють в ДМФ (10 мл) і потім в розчин додають хлорформіат ізопропілу (1,69 ммоль, 1,3 екв.). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Неочищений продукт очищують ВЕРХ з одержанням сполуки B3 у вигляді жовтої твердої речовини (476 мг, 81%). ¹H ЯМР 400 МГц CDCl₃ δ (ч./млн.): 8,45 (с, 1H); 8,02 (т, 1H); 7,80-7,76 (м, 2H); 6,06 (с, 1H); 5,35 (м, 1H); 4,92 (сеп, 1H); 3,79 (сш, 2H); 3,35-3,28 (м, 2H); 3,09 (с, 3H); 1,97-2,01 (м, 2H); 1,73-1,74 (м, 2H); 1,25 (д, 6H). Точна маса розрахована для $C_{20}H_{25}FN_4O_5S$ 452,2, знайдено PXMC (IEP) m/z 453,2 (MH⁺, 100%)

Приклад 10.118: одержання трет-бутилового ефіру 4-[6-(2-метилпіридин-3-ілокси)піримідин-4-

ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B157)

Розчин трет-бутилового ефіру 4-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)піперидин-1-карбонової кислоти (1,57 г, 5,0 ммоль) і 2-метилпіридин-3-олу (654 мг, 6,0 ммоль) в безводному ДМФ (10 мл), що містить K_2CO_3 (1,38 мг, 10 ммоль), нагрівають при температурі 150°C протягом 1,5 год. Реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища, фільтрують через целіт, і розчинник видаляють з фільтрату у високому вакуумі. Залишок розчиняють в етилацетаті, промивають водою і насиченим розчином солі, і органічний екстракт сушать над $MgSO_4$. Розчин концентрують досуха, і залишок розчиняють в діетиловому ефірі, фільтрують через целіт, і фільтрат промивають 1N HCl/простим ефіром (5 мл). Одержаний осад збирають фільтрацією з одержанням вказаного в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,83 г, вихід 87%). 1H ЯМР (ДМСO- d_6) δ 8,59 (д, 1H, J=5,3 Гц), 8,46 (с, 1H), 8,08 (д, 1H, J=8,0 Гц), 7,69 (т, 1H, J=8,1 Гц), 6,63 (с, 1H), 5,26 (м, 1H), 3,71 (м, 2H), 3,18 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,97 (м, 2H), 1,59 (м, 2H), 1,41 (с, 9H).

Приклад 10.119: одержання ізопропілового ефіру 4-[6-(6-бром-2-метилпіридин-3-ілокси)піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B156)

Розчин ізопропілового ефіру 4-(6-хлорпіримідин-4-ілокси)піперидин-1-карбонової кислоти (3,0 г, 10 ммоль) і 6-бром-2-метилпіридин-3-олу (2,25 г, 12 ммоль) в безводному ДМФ (20 мл), що містить K_2CO_3 (2,76 мг, 20 ммоль), нагрівають при температурі 125°C протягом 4 год. Після охолодження до температури навколишнього середовища реакційну суміш фільтрують через целіт, і розчинник видаляють з фільтрату у високому вакуумі. Залишок розчиняють в етилацетаті, і одержаний розчин двічі промивають 1N NaOH і потім промивають водою і насиченим розчином солі. Органічний екстракт сушать над $MgSO_4$, розчин концентрують досуха, і залишок розчиняють в діетиловому ефірі. Додавання 1N HCl/простого ефіру (10 мл) спричиняє утворення невеликої кількості темного осаду, який видаляють фільтрацією. Розчинник видаляють з фільтрату з одержанням безбарвної олії (втрата HCl при видаленні розчинника дає вільну основу), яка при вистоянні поступово перетворюється у вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (3,91 г, вихід 87%). MS m/z 451,4, 453,4; 1H ЯМР (ДМСO- d_6) δ 8,44 (с, 1H), 7,61 (д, 1H, J=8,5 Гц), 7,56 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,56 (с, 1H), 5,27 (м, 1H), 4,78 (м, 1H), 4,03 (м, 2H), 3,23 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,95 (м, 2H), 1,59 (м, 2H), 1,18 (д, 6H, J=6,3 Гц).

Приклад 10.120: одержання ізопропілового ефіру 4-(6-{(2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-ілметил)аміно}-2-метилпіридин-3-ілокси)піримідин-4-ілокси)-піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B154)

Суміш ізопропілового ефіру 4-[6-(6-бром-2-метилпіридин-3-ілокси)-піримідин-4-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти (1,13 г, 2,5 ммоль), 4-(амінометил)-2,2-диметил-1,3-діоксолану (393 мг, 3,0 ммоль), 2-(ди-трет-

бутилфосфіно)біфенілу (75 мг, 0,25 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладію (115 мг, 0,125 ммоль) і трет-бутоксиду натрію (480 мг, 5,0 ммоль) в безводному толуолі (10 мл) в герметично закритій пробірці нагрівають при температурі 150°C протягом 2 год. Після охолодження реакційну суміш двічі промивають водою, і потім органічний екстракт фільтрують через целіт, промиваючи невеликою кількістю етилацетату. Потім фільтрат піддають флеш-хроматографії (25-30% етилацетат/гексан). Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді янтарної смоли при видаленні розчинника (505 мг, вихід 40%): MS m/z 462,3 (через втрату захисної групи при іонізації); 1H ЯМР (ДМСO- d_6) δ 8,42 (с, 1H), 7,16 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,62 (т, 1H, J=5,9 Гц), 6,40 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,25 (с, 1H), 5,24 (м, 1H), 4,77 (м, 1H), 4,23 (м, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,69 (м, 3H), 3,37 (м, 2H), 3,22 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,96 (м, 2H), 1,57 (м, 2H), 1,36 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,17 (д, 6H, J=6,2 Гц).

Приклад 10.121: одержання ізопропілового ефіру 4-{6-[6-(2,3-дигідроксипропіламіно)-2-метилпіридин-3-ілокси]піримідин-4-ілокси} піперидин-1-карбонової кислоти (сполука B153)

Розчин ізопропілового ефіру 4-(6-{(2,2-диметил-[1,3]діоксолан-4-ілметил)аміно}-2-метилпіридин-3-ілокси)піримідин-4-ілокси)піперидин-1-карбонової кислоти (сполука 154, 480 мг, 0,96 ммоль) в ТГФ обробляють 6 мл конц. HCl і перемішують протягом 2 год. Розчинник видаляють, і залишок розчиняють в CH_2Cl_2 , до якого додають діетиловий ефір, при цьому утворюється осад. Цей матеріал збирають фільтрацією з одержанням гігроскопічної твердої речовини, яка швидко утворює липку смолу. Фільтрувальний коржик потім розчиняють в CH_2Cl_2 і одержаний розчин промивають 2M Na_2CO_3 і сушать над $MgSO_4$. Розчинник видаляють з одержанням янтарної смоли (238 мг, вихід 54%). MS m/z 462,6; 1H ЯМР (ДМСO- d_6) δ 8,42 (с, 1H), 7,17 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,47 (т, 1H, J=5,7 Гц), 6,42 (д, 1H, J=8,8 Гц), 6,26 (с, 1H), 5,24 (м, 1H), 4,96 (д, 1H, J=4,8 Гц), 4,77 (м, 1H), 4,68 (т, 1H, J=5,9 Гц), 3,68 (м, 2H), 3,61 (м, 1H), 3,35 (м, 3H), 3,19 (м, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,95 (м, 2H), 1,57 (м, 2H), 1,17 (д, 6H, J=6,3 Гц).

Приклад 11: протокол реакції RUP3 на дозування в меланофорах

Меланофори зберігають в культурі як описано у Potenza, M.N. and Lemer, M.R., in *Pigment Cell Research*, Vol. 5, 372-378, 1992 і трансфікують вектором експресії RUP3 (pCMV) із застосуванням електропорації. Після електропорації трансфіковані клітини засівають в 96-ямкові планшети для аналізу. Потім клітини вирощують протягом 48 годин для відновлення після процедури електропорації і для досягнення максимальних рівнів експресії рецептора.

У день аналізу середовище для вирощування клітин заміняють на буфер без сироватки, який містить 10 нМ мелатоніну. Мелатонін діє через ендогенний Gі-зв'язаний GPCR в меланофорах для зниження внутрішньоклітинних рівнів цАМФ. У відповідь на знижені рівні цАМФ меланофори переміщують свій пігмент в центр клітини. Результуючим ефектом цього є значне зниження показників

абсорбції клітинного моношару в ямці, виміряних при 600-650 нМ.

Через 1 годину інкубування в меланоні клітини стають повністю пігмент-агрегованими. У цей момент збирають показники базової абсорбції. Серійні розбавлення сполук, що тестуються, потім додають в планшет, і сполуки, які стимулюють RUP3, спричиняють збільшення внутрішньоклітинних рівнів цАМФ. У відповідь на такі збільшені рівні цАМФ меланобласти переміщують свій пігмент зворотню на периферію клітини. Через одну годину стимульовані клітини повністю пігмент-дисперговані. Моношар клітин в диспергованому стані абсорбує набагато більшу кількість світла в інтервалі 600-650 нМ. Виміряне збільшення абсорбції порівнюють з базовими значеннями, що дозволяє провести кількісний аналіз міри стимулювання рецептора і побудувати криву залежності доза-реакція.

Сполуки у представлених вище прикладах піддають скринінгу із застосуванням аналізу дисперсії меланобластів, як описано вище. Характерні сполуки відповідно до даного винаходу і їх відповідні значення EC_{50} показані в таблиці 6 нижче. Деякі інші сполуки, представлені у прикладах вище, показали значення EC_{50} в аналізі дисперсії меланобластів менш ніж 10 мкМ.

Таблиця 6

Сполука	RUP3 (EC_{50}) (нМ)
B16	62
B21	128
B143	48

Кожний з варіантів відповідно до даного винаходу альтернативно може бути обмежений відносно тих сполук, які демонструють практично 100-кратне або більше зв'язування з RUP3 у порівнянні з рецептором виділяючого кортикотропін фактора-1 (CRF-1); нещодавній огляд сполуки CFR-1 представлений в Expert Opin. Ther. Patents 2002, 12(11), 1619-1630, повністю включеному сюди як посилання.

Фахівець в даній галузі техніки зрозуміє, що різні модифікації, доповнення, заміщення і варіації представлених ілюстративних прикладів можуть бути одержані, не виходячи за обсяг даного винаходу, і, тому, вважаються включеними в обсяг даного винаходу. Всі документи, вказані вище, включаючи, але не обмежуючись ними, друковані публікації, попередні і звичайні заявки на патенти, повністю включені сюди як посилання.

СПИСОК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Arena Pharmaceuticals, Inc.

Jones, Robert M.

Semple, Graeme

Xiong, Yifeng

Shin, Young Jun

Ren, Albert

Lehmann, Juerg

Fioravanti, Beatriz

Bruce, Marc

Choi, Jin Sun Karoline

<120> ЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ АРИЛУ І ГЕТЕРОАРИЛУ ЯК
МОДУЛЯТОРИ МЕТАБОЛІЗМУ І ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ
І ЛІКУВАННЯ ПОВ'ЯЗАНИХ З НИМ РОЗЛАДІВ

<130> 70.WO1

<160> 7

<170> PatentIn версія 3.2

<210> 1

<211> 1191

<212> ДНК

<213> Людина розумна

<400> 1

atgtacccat acgacgtccc agactacgct ggaagcttgg aatcatcttt ctcatattgga 60

gtgatccttg ctgtcctggc ctccctcatc attgctacta acacactagt ggctgtggct 120

gtgctgctgt tgatccaca gaatgatggg gtcagtctct gcttcacctt gaatctggct 180

gtggctgaca ccttgattgg tgtggccatc tctggcctac tcacagacca gctctccagc 240

ccttctcggc ccacacagaa gaccctgtgc agcctgcgga tggcatttgt cacttcctcc 300

gcagctgcct ctgtectcac ggtcatgctg atcacctttg acaggtacct tgccatcaag 360

cagcccttcc gctacttgaa gatcatgagt ggggttcgtgg ccggggcctg cattgccggg 420

207	92150	208	
ctgtggttag tgtcttacct cattggcttc ctccactcg gaatcccat gttccagcag			480
actgcctaca aagggcagtg cagcttcttt gctgtatttc accctcactt cgtgctgacc			540
ctctcctgcg ttggcttctt cccagccatg ctctcttttg tcttcttcta ctgcgacatg			600
ctcaagattg cctccatgca cagccagcag attcgaaaga tggaacatgc aggagccatg			660
gctggagggtt atcgatcccc acggactccc agcgacttca aagctctccg tactgtgtct			720
gttctcattg ggagctttgc tctatcctgg acccccttcc ttatcactgg cattgtgcag			780
gtggcctgcc aggagtgtca cctctaccta gtgctggaac ggtacctgtg gctgctcggc			840
gtgggcaact cctgctcaa cccactcatc tatgcctatt ggcagaagga ggtgcgactg			900
cagctctacc acatggccct aggagtgaag aaggtgetca cctattcct cctctttctc			960
tgggccagga attgtggccc agagaggccc agggaaagtt cctgtcacat cgtcactatc			1020
tccagctcag agtttgatgg cgaattcgga tccaagggca attctgcaga tatccagcac			1080
agtggcggcc gctcgagtct agagggcccg cggttcgaag gtaagcctat ccctaaccct			1140
ctctcgggtc tcgattctac gcgtaccggt catcatcacc atcaccattg a			1191

<210> 2
 <211> 396
 <212> PRT
 <213> Людина розумна

<400> 2

Met	Tyr	Pro	Tyr	Asp	Val	Pro	Asp	Tyr	Ala	Gly	Ser	Leu	Glu	Ser	Ser
1				5					10					15	

Phe	Ser	Phe	Gly	Val	Ile	Leu	Ala	Val	Leu	Ala	Ser	Leu	Ile	Ile	Ala
			20					25					30		

Thr	Asn	Thr	Leu	Val	Ala	Val	Ala	Val	Leu	Leu	Leu	Ile	His	Lys	Asn
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

209	92150	210
35	40	45
Asp Gly Val Ser Leu Cys Phe Thr Leu Asn Leu Ala Val Ala Asp Thr		
50	55	60
Leu Ile Gly Val Ala Ile Ser Gly Leu Leu Thr Asp Gln Leu Ser Ser		
65	70	75
Pro Ser Arg Pro Thr Gln Lys Thr Leu Cys Ser Leu Arg Met Ala Phe		
	85	90
Val Thr Ser Ser Ala Ala Ala Ser Val Leu Thr Val Met Leu Ile Thr		
100	105	110
Phe Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Lys Gln Pro Phe Arg Tyr Leu Lys Ile		
115	120	125
Met Ser Gly Phe Val Ala Gly Ala Cys Ile Ala Gly Leu Trp Leu Val		
130	135	140
Ser Tyr Leu Ile Gly Phe Leu Pro Leu Gly Ile Pro Met Phe Gln Gln		
145	150	155
Thr Ala Tyr Lys Gly Gln Cys Ser Phe Phe Ala Val Phe His Pro His		
	165	170
Phe Val Leu Thr Leu Ser Cys Val Gly Phe Phe Pro Ala Met Leu Leu		
180	185	190
Phe Val Phe Phe Tyr Cys Asp Met Leu Lys Ile Ala Ser Met His Ser		
195	200	205

211										92150										212											
Gln	Gln	Ile	Arg	Lys	Met	Glu	His	Ala	Gly	Ala	Met	Ala	Gly	Gly	Tyr																
210					215					220																					
Arg	Ser	Pro	Arg	Thr	Pro	Ser	Asp	Phe	Lys	Ala	Leu	Arg	Thr	Val	Ser																
225					230					235					240																
Val	Leu	Ile	Gly	Ser	Phe	Ala	Leu	Ser	Trp	Thr	Pro	Phe	Leu	Ile	Thr																
245					250					255																					
Gly	Ile	Val	Gln	Val	Ala	Cys	Gln	Glu	Cys	His	Leu	Tyr	Leu	Val	Leu																
260					265					270																					
Glu	Arg	Tyr	Leu	Trp	Leu	Leu	Gly	Val	Gly	Asn	Ser	Leu	Leu	Asn	Pro																
275					280					285																					
Leu	Ile	Tyr	Ala	Tyr	Trp	Gln	Lys	Glu	Val	Arg	Leu	Gln	Leu	Tyr	His																
290					295					300																					
Met	Ala	Leu	Gly	Val	Lys	Lys	Val	Leu	Thr	Ser	Phe	Leu	Leu	Phe	Leu																
305					310					315					320																
Ser	Ala	Arg	Asn	Cys	Gly	Pro	Glu	Arg	Pro	Arg	Glu	Ser	Ser	Cys	His																
325					330					335																					
Ile	Val	Thr	Ile	Ser	Ser	Ser	Glu	Phe	Asp	Gly	Glu	Phe	Gly	Ser	Lys																
340					345					350																					
Gly	Asn	Ser	Ala	Asp	Ile	Gln	His	Ser	Gly	Gly	Arg	Ser	Ser	Leu	Glu																
355					360					365																					
Gly	Pro	Arg	Phe	Glu	Gly	Lys	Pro	Ile	Pro	Asn	Pro	Leu	Leu	Gly	Leu																
370					375					380																					

213

92150

214

Asp Ser Thr Arg Thr Gly His His His His His His
385 390 395

<210> 3

<211> 24

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Праймер человека разумного

<400> 3

cattgccggg ctgtgggttag tgtc

24

<210> 4

<211> 24

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Праймер людини розумної

<400> 4

ggcatagatg agtggggttga gcag

24

<210> 5

<211> 22

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Праймер щура

<400> 5

catgggccct gcaccttctt tg

22

<210> 6

<211> 24

215

92150

216

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Праймер щура

<400> 6

gctccg gatg gctgatgata gtga

24

<210> 7

<211> 23

<212> PRT

<213> Штучна

<220>

<223> Нова послідовність

<400> 7

Arg Gly Pro Glu Arg Thr Arg Glu Ser Ala Tyr His Ile Val Thr Ile

1

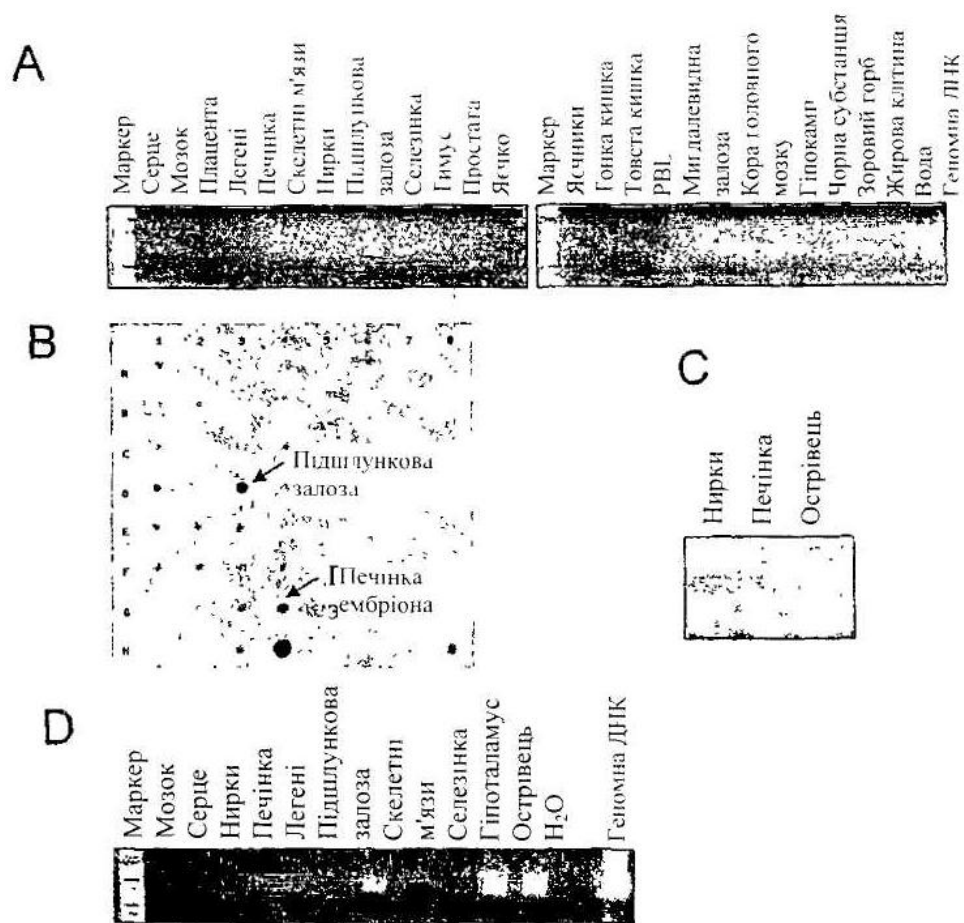
5

10

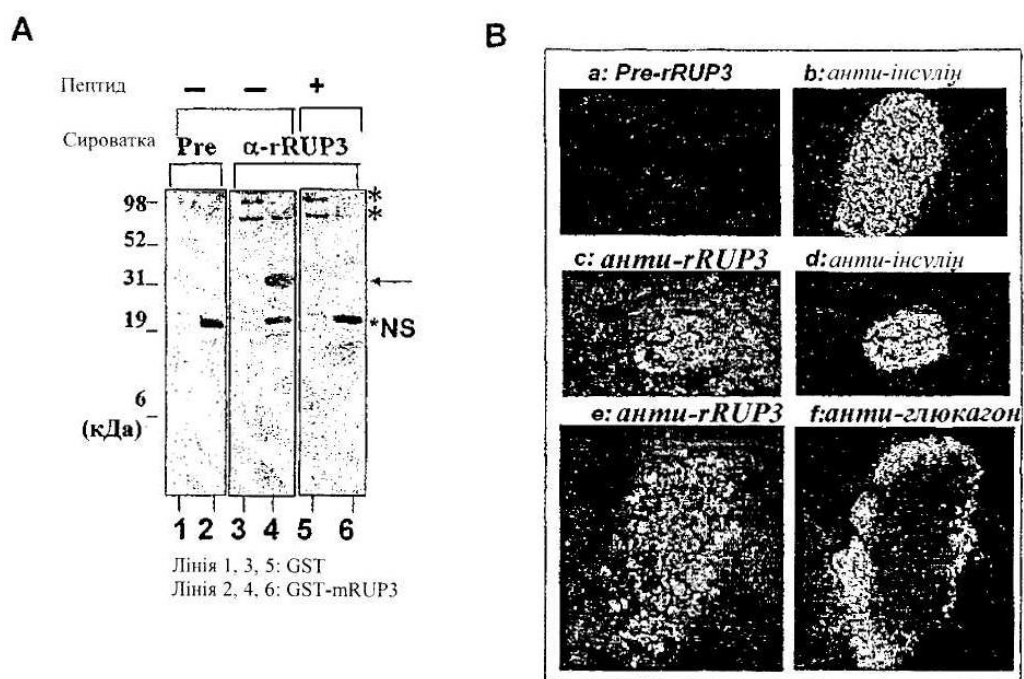
15

Ser His Pro Glu Leu Asp Gly

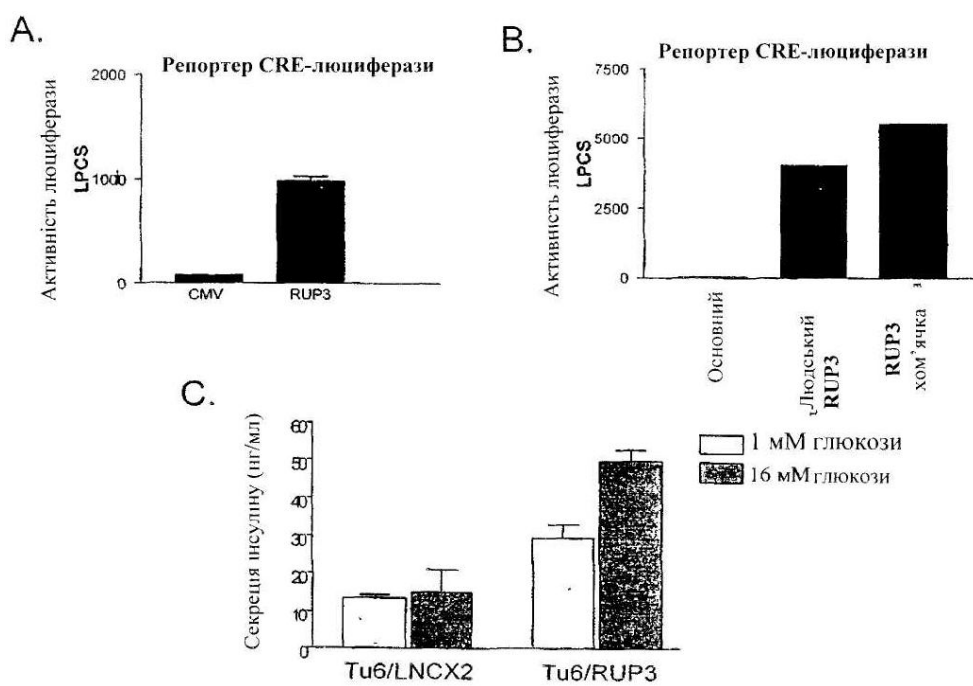
20



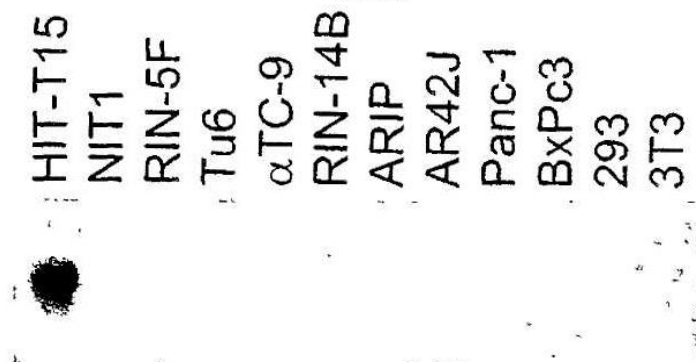
Фіг. 1



Фіг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4