



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93213 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 239/28 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/506

A61P 11/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПІРИМІДИНАМІДНІ СПОЛУКИ ЯК ІНГІБІТОРИ PGDS

1

2

(21) а200805322

(22) 04.10.2006

(24) 25.01.2011

(86) PCT/US2006/038841, 04.10.2006

(31) 60/723,570

(32) 04.10.2005

(33) US

(46) 25.01.2011, Бюл.№ 2, 2011 р.

(72) ОЛДОУС СЬЮЗАН С., US, ЦЗЯНЬ ДЖОН ЦЗИЦИ, US, ЛУ ЦЗИНЬЦИ, US, МА ЛЯН, US, МУ ЛАНЬ, US, МАНСОН ХЕРРІ РЕНДАЛЛ, US, СЕЙБОЛ ДЖЕФФРІ СТЕФЕН, US, ТХУРАЙРАТНАМ СУКАНТХІНІ, US, ВАНДЮЗЕН КРИСТОФЕР ЛО-РЕН, US

(73) АБЕНТИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ІНК., US

(56) WO2005032493 A2 14.04.2005

EP1553089 A 13.07.2005

WO2004072069 A 26.08.2004

JP3112985 A 14.05.1991

WO9525732 A 28.09.1995

WO2004011430 A 05.02.2004

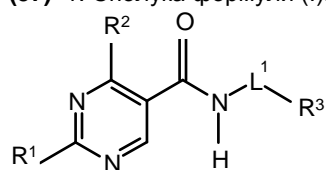
PALANKI M S S ET AL: "INHIBITORS OF NF-KAPPABETA AND AP-1 GENE EXPRESSION: SAR STUDIES ON THE PYRIMIDINE PORTION OF 2-CHLORO-4-TRIFLUOROMETHYLPYRIMIDINE-5- N-(3',5'-BIS(TRIFLUOROMETHYL)-PHENYL)CARBOXAMIDE" 2000, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, PAGE(S) 3995-4004 , XP000986229 ISSN: 0022-2623

JP2000226372 A 15.08.2000

WO0170671 A2 27.09.2001

EP1471057 A1 27.10.2004

(57) 1. Сполука формули (I):



, (I)

R¹ являє собою арил, гетероарил або (C₅-C₆)-циклоалкіл, кожний з яких необов'язково має як замісник галоген, (C₁-C₆)-алкіл, гідрокси, (C₁-C₆)-алкокси, (C₁-C₄)-галогеналкіл або (C₁-C₄)-галогеналкокси;

R² являє собою водень або (C₁-C₄)-алкіл;

R³ являє собою -P(=O)-(алкокси)₂ або Y¹Y²N-SO₂-, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, гетероцикленіл або поліциклічний алкаріл, кожний з яких необов'язково має як замісник: ацил, ціано, нітро, галоген, гідрокси, карбокси, амідино,

R⁵O-C(=O)-C(=N-OR⁴)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-C(=O)-, Y¹Y²N-C(=O)-O-, Y¹Y²N-SO₂-,

R⁷-SO₂-NR⁶-, R⁷-C(=O)-NR⁶-, Y¹Y²N-(C₁-C₄)-алкілен-SO₂-(C₁-C₄)-алкілен- або алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкоксикарбоніл, алкілтіо, алкілсульфініл або алкілсульфоніл, кожний з яких необов'язково має як замісник галоген, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, карбокси, алкоксикарбоніл,

-P(=O)-(алкокси)₂, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-, арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково має як замісник алкіл, галоген, галогеналкіл, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, карбокси або алкоксикарбоніл, або гетероцикліл, або арилгетероцикліл, кожний з яких необов'язково має як замісник оксо або алкіл, або арил, гетероарил, ароїл, гетероароїл, арилокси, гетероарилокси або гетероцикліл, кожний з яких необов'язково має як замісник алкіл, галогеналкіл, галоген, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, карбокси, алкоксикарбоніл, -P(=O)-(алкокси)₂, Y¹Y²N-, або Y¹Y²N-SO₂-, і

коли R³ є циклоалкілом, циклоалкенілом, гетероциклілом, гетероцикленілом або поліциклічним алкарілом, він також необов'язково заміщений оксо;

L¹ являє собою зв'язок або (C₁-C₆)-алкілен, який необов'язково заміщений гідрокси, або, коли R³ являє собою необов'язково заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, гетероцикленіл або поліциклічний алкаріл, тоді

(13) C2

(11) 93213

(19) UA

(C₁-C₆)-алкілен також неонов'язково заміщений - P(=O)-(алкокси)₂;

R⁴, R⁵ і R⁶, кожний незалежно, є воднем або алкілом,

R⁷ являє собою алкіл, який неонов'язково має як замісник гідрокси, галоген або алкокси, або арил, гетероарил, арилалкіл або гетероарилалкіл, причому арил, гетероарил або арильна або гетероарильна група арилалкілу або гетероарилалкілу неонов'язково має як замісник алкіл, галогеналкіл, гідрокси, карбокси, алкоксикарбоніл, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галоген, алкокси або галогеналкокси; і

Y¹ і Y², кожний незалежно, є

воднем,

алкілом, який неонов'язково має як замісник: гідрокси, карбокси, галоген, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, циклоалкіламіно, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл,

циклоалкіламінокарбоніл, алкокси, неонов'язково заміщений гідрокси, циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил, кожний з яких неонов'язково має як замісник алкіл, галоген або галогеналкіл, або циклоалкілом, який неонов'язково заміщений карбокси, або

Y¹ і Y² разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероцикліл, який неонов'язково містить ще один гетероатом, вибраний з кисню, азоту або сірки, де гетероцикліл неонов'язково має як замісник алкіл або оксо;

за умови, що, коли L¹ являє собою зв'язок, R³ не є неонов'язково заміщеним фенілом, неонов'язково заміщеним нафтилом, неонов'язково заміщеним бензоімідазолілом, неонов'язково заміщеним бензотіазолілом або неонов'язково заміщеним тетразолілом;

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, де R¹ являє собою феніл, п'яти- або шестичленний гетероарил або (C₅-C₆)-циклоалкіл, кожний з яких неонов'язково має як замісник галоген, (C₁-C₆)-алкіл, гідрокси, (C₁-C₆)-алкокси, (C₁-C₄)-галогеналкіл або (C₁-C₄)-галогеналкокси;

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1, де R¹ являє собою феніл або п'яти- або шестичленний гетероарил, кожний з яких неонов'язково має як замісник галоген, (C₁-C₆)-алкіл, гідрокси, (C₁-C₆)-алкокси, (C₁-C₄)-галогеналкіл або (C₁-C₄)-галогеналкокси;

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за п. 1, де R¹ являє собою феніл, або п'яти- або шестичленний гетероарил, кожний з яких неонов'язково має як замісник галоген, (C₁-C₆)-алкіл, гідрокси, (C₁-C₆)-алкокси, (C₁-C₄)-галогеналкіл або (C₁-C₄)-галогеналкокси;

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль,

за умови, що, якщо R¹ являє собою феніл або шестичленний гетероарил, тоді він може бути заміщений тільки в орто- або мета-положенні.

5. Сполука за п. 1, де R¹ являє собою феніл, піридил, тіазоліл, імідазоліл або оксодіазоліл, кожний з

яких неонов'язково має як замісник галоген, (C₁-C₆)-алкіл, гідрокси, (C₁-C₆)-алкокси, (C₁-C₄)-галогеналкіл або (C₁-C₄)-галогеналкокси;

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за п. 1, де R¹ являє собою феніл або піридил, кожний з яких неонов'язково має як замісник в орто- або мета-положенні галоген, (C₁-C₆)-алкіл, гідрокси, (C₁-C₆)-алкокси, (C₁-C₄)-галогеналкіл або (C₁-C₄)-галогеналкокси;

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за п. 1, де R¹ являє собою феніл, який неонов'язково має як замісник галоген, (C₁-C₆)-алкіл, гідрокси, (C₁-C₆)-алкокси, (C₁-C₄)-галогеналкіл або (C₁-C₄)-галогеналкокси;

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за п. 1, де R¹ являє собою феніл, який неонов'язково має як замісник в орто- або мета-положенні галоген, (C₁-C₆)-алкіл, гідрокси, (C₁-C₆)-алкокси, (C₁-C₄)-галогеналкіл або (C₁-C₄)-галогеналкокси;

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за п. 1, де R¹ являє собою феніл, який неонов'язково має як замісник галоген;

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука за п. 1, де R¹ являє собою феніл, який неонов'язково має як замісник в орто- або мета-положенні галоген;

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука за п. 1, де R¹ являє собою 2-фторфеніл або 3-фторфеніл;

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука за п. 1, де R² являє собою водень;

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука за п. 1, де R² являє собою метил;

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Сполука за п. 1, де L¹ являє собою зв'язок;

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

15. Сполука за п. 1, де L¹ являє собою (C₁-C₃)-алкілен;

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

16. Сполука за п. 1, де L¹ являє собою CH₂-;

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

17. Сполука за п. 1, де R³ являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, гетероцикленіл або поліциклічний алкаріл, кожний з яких неонов'язково має як замісник

ацил, ціано, нітро, галоген, гідрокси, карбокси, амідино, R⁵O-C(=O)-C(=N-OR⁴)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-C(=O)-, Y¹Y²N-C(=O)-O-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-, R⁷-C(=O)-NR⁶-, Y¹Y²N(C₁-C₄)-алкілен-SO₂-(C₁-C₄)-алкілен-, або

алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкоксикарбоніл,

алкілтіо, алкілсульфініл або алкілсульфоніл, кожний з яких необов'язково має як замісник галоген, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, карбокси, алкоксикарбоніл, $-P(=O)-(алкокси)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково має як замісник алкіл, галоген, галогеналкіл, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, карбокси або алкоксикарбоніл, або гетероцикліал або арилгетероцикліал, кожний з яких необов'язково має як замісник оксо або алкіл, або арил, гетероарил, ароїл, гетероароїл, арилокси, гетероарилокси або гетероцикліал, кожний з яких необов'язково має як замісник алкіл, галогеналкіл, галоген, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, карбокси, алкоксикарбоніл, $-P(=O)-(алкокси)_2$, Y^1Y^2N- або $Y^1Y^2N-SO_2-$, і

коли R³ являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикліл, гетероцикленіл або поліциклічний алкаріл, він також може бути заміщений оксо, або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

18. Сполука за п. 1, де R^3 являє собою феніл, піридил, тiazоліл, імідазоліл, оксодіазоліл, імідазоліл, піримідиніл, тіофеніл, оксазоліл, циклоалкіл, бензооксазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, фураніл, бензо[1,3]діоксоліл, бензотіазоліл, імідазолідиніл, індазоліл, бензоімідазоліл, індоліл, бензофураніл або 1,3-дигідробензотіазоліл, кожний з яких необов'язково має як замісник ацил, ціано, нітро, галоген, гідрокси, карбокси, амідино, $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)-$ алкілен- $SO_2-(C_1-C_4)-$ алкілен- або алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкоксикарбоніл, алкілтіо, алкілсульфініл, або алкілсульфоніл, кожний з яких необов'язково має як замісник:

галоген, алкокси, галогеналкокси, гідроки, карбо-
кси, алкоксикарбоніл, $-P(=O)-(алкокси)_2$, Y^1Y^2N ,
 $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R'-SO_2-NR^6-$, арил або гетероарил,
кожний з яких необов'язково має як замісник алкіл,
галоген, галогеналкіл, алкокси, галогеналкокси,
гідроки, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, карбокси
або алкоксикарбоніл, або

гетероциклі або арилгетероциклі, кожний з яких необов'язково має як замісник оксо або алкіл, або арил, гетероарил, ароїл, гетероароїл, арилокси, гетероарилокси або гетероциклі, кожний з яких необов'язково має як замісник алкіл, галогеналкіл, галоген, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, карбокси, алкоксикарбоніл, $-P(=O)-$ (алкокси) $_2$, Y^1 Y^2N- або $Y^1Y^2N-SO_2-$, і

коли R³ являє собою циклоалкіл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, імідазолідиніл або 1,3-дигідробензо[с]ізотіазоліл, він також може бути заміщений оксо;

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

19. Сполука за п. 1, де R^3 являє собою феніл, піридил, тiazоліл, імідазоліл, оксодіазоліл, імідазоліл, піримідиніл, тiофеніл, оксазоліл, циклоалкіл, бензооксазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, тетрагідропіраніл,

піперидиніл, фураніл, бензо[1,3]діоксоліл, бензотіазоліл, імідазолідиніл, індазоліл, бензоімідазоліл, індоліл, бензофураніл або 1,3-дигідробензо[с]тіазоліл, кожний з яких необов'язково має як замісник:

нітро, галоген, гідрокси, карбокси, амідіно, $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, алкокси, алкоксикарбоніл, алкілтіо, алкілсульфоніл, арил, гетероарил або алкіл, який необов'язково має як замісник галоген, карбокси, алкоксикарбоніл, арил або гетероарил, $-P(=O)-(алкокси)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$ або гетероцикліл, або арилгетероцикліл, кожний з яких необов'язково має як замісник оксо, або гетероцикліл, який необов'язково має як замісник Y^1Y^2N- , і

коли R³ являє собою циклоалкіл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, імідазолідиніл або 1,3-дигідробензо[с]ізотіазоліл, він також може бути заміщений оксо; і

Y¹ і Y², кожний незалежно, являють собою водень, циклоалкіл або алкіл, який необов'язково має як замісник гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, гетероарил або гетероцикліл, який необов'язково має як замісник алкіл; або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

20. Сполука за п. 1, де R³ являє собою феніл, який необов'язково має як замісник ацил, ціано, нітро, галоген, гідрокси, карбокси, амідино, R⁵O-C(=O)-C(=N-OR⁴)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-C(=O)-, Y¹Y²N-C(=O)-O-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂NR⁶-, R⁷-C(O)-NR⁶-, Y¹Y²N-(C₁-C₄)-алкілен-SO₂-(C₁-C₄)-алкілен-, або

алкіл(О), алкілен(О), алкілен(О), асо-
алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкоксикарбоніл,
алкілтіо, алкілсульфініл або алкілсульфоніл, кож-
ний з яких необов'язково має як замісник
галоген, алкокси, галогеноалкокси, гідрокси, карбо-
кси, алкоксикарбоніл, $-P(=O)-(алкокси)_2$, Y^1Y^2N- ,
 $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^{6-}$,

арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково має як замісник алкіл, галоген, галогеналкіл, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, карбокси або алкоксикарбоніл, або гетероцикліл або арилгетероцикліл, кожний з яких необов'язково має як замісник оксо або алкіл, або арил, гетероарил, арійл, гетероарійл, арилокси, гетероарилокси або гетероцикліл, кожний з яких необов'язково має як замісник алкіл, галогеналкіл, галоген, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, карбокси, алкоксикарбоніл, $-P(=O)-(алкокси)_2$, Y^1Y^2N- або $Y^1Y^2N-SO_2-$.

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

21. Сполука за п. 1, де R^3 являє собою феніл, який необов'язково має як замісник нітро, галоген, гідрокси, карбокси, амідино, $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, алкокси, алкоксикарбоніл, алкілтіо, алкілсульфоніл, арил, гетероарил або алкіл, який необов'язково має як замісник галоген, карбокси, алкоксикарбоніл, арил або гетероарил, $-P(=O)-(алкокси)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2$, $R^7-SO_2-NR^6-$ або гетероциклі, або арилгетероциклі, кожний з яких необов'язково має як замі-

сник оксо, або гетероцикліл, який необов'язково має як замісник Y^1Y^2N -, і

Y^1 і Y^2 незалежно являють собою водень, циклоалкіл або алкіл, який необов'язково має як замісник гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, гетероарил, або гетероцикліл, який необов'язково має як замісник алкіл, або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

22. Сполука за п. 1, де R^3 являє собою феніл, який необов'язково має як замісник $Y^1Y^2N-SO_2$ -, $R^7-SO_2-NR^6$ -, алкілсульфоніл або алкіл, заміщений $Y^1Y^2N-SO_2$ -, $R^7-SO_2-NR^6$ -;

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

23. Сполука за п. 1, де

R^3 являє собою феніл, який необов'язково має як замісник $Y^1Y^2N-SO_2$ -, $R^7-SO_2-NR^6$ -, алкілсульфоніл, або алкіл, заміщений $Y^1Y^2N-SO_2$ -, $R^7-SO_2-NR^6$ -; і Y^1 і Y^2 , кожний незалежно, являють собою водень, циклоалкіл або алкіл, який необов'язково має як замісник гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, гетероарил, або гетероцикліл, який необов'язково має як замісник алкіл;

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

24. Сполука, що являє собою

бензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

феніламід 2-піридин-4-ілпіримідин-5-карбонової кислоти,

феніламід 2-піридин-3-ілпіримідин-5-карбонової кислоти,

феніламід 2-піридин-2-ілпіримідин-5-карбонової кислоти,

феніламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,

феніламід 2-(4-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,

феніламід 2-(2-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,

(2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2лямбда*6-

бензо[c]ізотіазол-5-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

[1-(1H-імідазол-2-ілметилпіперидин-4-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

(6-диметиламінопіридин-3-ілметил)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

[2-(2-піролідин-1-ілетил)бензооксазол-6-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

4-сульфамойлбензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

[2-(4-сульфамойлфеніл)етил]амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

[4-(2-оксооксазолідин-4-ілметил)феніл]амід (R)-2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

(6-ацетиламінопіридин-3-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

(3-карбамойлфеніл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

(3-метилкарбамойлфеніл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

(4-гідроксициклогексил)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

етиловий ефір 4-метил-2-[(2-фенілпіримідин-5-

карбоніл)аміно]тіазол-5-карбонової кислоти, етиловий ефір {2-[(2-фенілпіримідин-5-

карбоніл)аміно]тіазол-4-іл}оцтової кислоти, 4-метил-2-[(2-фенілпіримідин-5-

карбоніл)аміно]тіазол-5-карбонова кислота, {2-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]тіазол-4-

іл}оцтова кислота,

4-метилсульфамойлбензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

4-диметилсульфамойлбензиламід 2-

фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

(3,5-дифторфеніл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

піридин-2-іламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

тіазол-2-іламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

(3-сульфамойлфеніл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

(2-оксо-1,2-дигідропіримідин-4-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

(4-сульфамойлфеніл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

піримідин-4-іламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

(1-піридин-3-ілметилпіперидин-4-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

[2-(2-оксоімідазолідин-1-іл)етил]амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

[2-(1H-імідазол-4-іл)етил]амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

(тетрагідропіран-4-ілметил)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

(3-трифторметилфеніл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

(2H-піразол-3-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

(1-метилпіперидин-4-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

піримідин-2-іламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

3-метилсульфамойлбензиламід 2-(3,5-

дифторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти, 3-метилсульфамойлбензиламід 2-(2,5-

дифторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти, 3-метилсульфамойлбензиламід 2-(4-

дифторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти,

3-метилсульфамойлбензиламід 2-(2-піридил)піримідин-5-карбонової кислоти,

3-метилсульфамойлбензиламід 2-(3-піридил)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти,

3-етилсульфамойлбензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,

3-(2-етоксіетилсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,

3-(2-гідроксипропілсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,

3-циклопропілсульфамойлбензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,

3-(3-гідроксипропілсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,

3-(2-метоксіетилсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,

3-(3-метоксипропілсульфамойл)бензиламід 2-(3-

фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-(4-метоксибутилсульфамойл)бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-циклогексилсульфамойлбензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-(2-гідрокси-1,1-
 диметилетилсульфамойл)бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-сульфамойлбензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-(2-морфолін-4-ілетилсульфамойл)бензиламід 2-
 (3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-(2-піперидин-1-ілетилсульфамойл)бензиламід 2-
 (3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-[2-(1-метилпіролідін-2-
 іл)етилсульфамойл]бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-[(1-етилпіролідін-2-
 ілметил)сульфамойл]бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-[2-(1Н-імідазол-4-іл)етилсульфамойл]бензиламід
 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-[3-(2-метилпіперидин-1-
 іл)пропілсульфамойл]бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-(3-піролідін-1-ілпропілсульфамойл)бензиламід
 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-(2-диметиламіноетилсульфамойл)бензиламід 2-
 (3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-(2-діетиламіноетилсульфамойл)бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-(3-диметиламіно-2,2-
 диметилпропілсульфамойл)бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-(5-диметиламінопентилсульфамойл)бензиламід
 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-(2-діізопропіламіноетилсульфамойл)бензиламід
 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-(метансульфоніламінометил)бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кис-
 лоти,
 3-[(пропан-2-сульфоніламіно)метил]бензиламід 2-
 (3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової ки-
 слоти,
 3-метилсульфамойлметилбензиламід 2-(3-
 фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кисло-
 ти,
 3-(ізопропілсульфамойлметил)бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кисло-
 ти,
 3-(метансульфоніламінометил)бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-[(пропан-2-сульфоніламіно)метил]бензиламід 2-
 (3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-метилсульфамойлметилбензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-(ізопропілсульфамойлметил)бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 (2-метансульфоніламінопіридин-4-ілметил)амід 2-
 (3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 (тетрагідропіран-4-іл)амід 2-(5-метил-
 [1,2,4]оксадіазол-3-іл)піримідин-5-карбонової кис-
 лоти,
 4-сульфамойлбензоламід 2-(5-метил-
 [1,2,4]оксадіазол-3-іл)піримідин-5-карбонової кис-

лоти,
 (3-феніл-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)амід 2-(5-метил-
 [1,2,4]оксадіазол-3-іл)піримідин-5-карбонової кис-
 лоти,
 3-(морфолін-4-сульфоніл)бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3,4-диметоксилбензиламід 2-фенілпіримідин-5-
 карбонової кислоти,
 (2-бензо[1,3]діоксол-5-ілетил)амід 2-
 фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
 (1Н-індазол-5-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-
 карбонової кислоти,
 (4-[1,2,3]тіадіазол-5-іл)бензиламід 2-
 фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
 3-метилсульфамойлбензиламід 2-(3-фторфеніл)-4-
 метилпіримідин-5-карбонової кислоти,
 3-метилсульфамойлбензиламід 4-метил-2-піридин-
 2-ілпіримідин-5-карбонової кислоти,
 4-морфолін-4-ілбензиламід 2-фенілпіримідин-5-
 карбонової кислоти,
 метиловий ефір 6-[(2-фенілпіримідин-5-
 карбоніл)аміно]-1Н-бензоімідазол-2-карбонової
 кислоти,
 6-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]-1Н-
 бензоімідазол-2-карбонова кислота,
 (бензофуран-5-ілметил)амід 2-фенілпіримідин-5-
 карбонової кислоти,
 4-метансульфоніламінобензиламід 2-
 фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
 4-карбамоїлбензиламід 2-фенілпіримідин-5-
 карбонової кислоти,
 3-(2-гідроксіетилсульфамойл)бензиламід 2-
 фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
 4-(морфолін-4-сульфоніл)бензиламід 2-
 фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
 3-метилсульфамойлбензиламід 2-фенілпіримідин-
 5-карбонової кислоти,
 [2-(2-аміно-4-метилтіазол-5-іл)етил]амід 2-
 фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
 3-метилсульфамойлбензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 діетиловий ефір {4-[(2-фенілпіримідин-5-
 карбоніл)аміно]бензил}фосфонової кислоти,
 діетиловий ефір {4-[(2-фенілпіримідин-5-
 карбоніл)аміно]бутил}фосфонової кислоти,
 діетиловий ефір {4-[(2-фенілпіримідин-5-
 карбоніл)аміно]етил}фосфонової кислоти,
 діетиловий ефір {феніл-[(2-фенілпіримідин-5-
 карбоніл)аміно]метил}фосфонової кислоти,
 (3-метансульфоніл)бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 (1-метансульфонілпіперидин-3-ілметил)амід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 (1-диметансульфамойлпіперидин-3-ілметил)амід 2-
 (3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-метансульфоніламінобензиламід 2-
 (феніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-ацетилсульфамойлбензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-(3-оксопіперазин-1-сульфоніл)бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 (2-сульфамойлетил)амід 2-фенілпіримідин-5-
 карбонової кислоти,
 (2-диметилсульфамойлетил)амід 2-
 фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

(3-феніл-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)амід 2-
 фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
 (3-феніл-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)амід 4-метил-2-
 фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
 (3-феніл-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)амід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 (тетрагідропіран-4-іл)амід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 феніламід 2-циклогексилпіримідин-5-карбонової
 кислоти,
 3-амінобензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової
 кислоти,
 3-метилсульфамойлбензиламід 2-(3-
 піридил)піримідин-5-карбонової кислоти,
 4-сульфамойлбензиламід 2-піразол-1-ілпіримідин-
 5-карбонової кислоти,
 (тетрагідропіран-4-іл)амід 2-(2-метилтіазол-4-
 іл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 (тіофен-2-ілметил)амід 2-фенілпіримідин-5-
 карбонової кислоти,
 (4-метилоксазол-2-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-
 карбонової кислоти,
 етиловий ефір метоксіміно-{2-[(2-фенілпіримідин-
 5-карбоніл)аміно]тіазол-4-іл}оцтової кислоти,
 (5-метилсульфаніл-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)амід 2-
 фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
 етиловий ефір 2-[(2-фенілпіримідин-5-
 карбоніл)аміно]бензотіазол-5-карбонової кислоти,
 (1-фенілетил)амід (R)-2-фенілпіримідин-5-
 карбонової кислоти,
 [3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]амід 2-фенілпіримідин-
 5-карбонової кислоти,
 (1-карбамімідоїлпиперидин-4-ілметил)амід 2-
 фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
 амід 5-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]-1H-
 індол-3-карбонової кислоти,
 [3-(2-амінотіазол-4-іл)феніл]амід 2-
 фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
 {4-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-
 іл)етил]тіазол-2-іл}амід 2-фенілпіримідин-5-
 карбонової кислоти,
 [2-(піролідин-1-сульфоніл)етил]амід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 трет-бутиловий ефір [3-((2-(3-фторфеніл)-4-
 метилпіримідин-5-
 карбоніл)аміно)метил]бензил]карбамінової кисло-
 ти,
 3-[(піридин-2-ілметил)сульфамойл]бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,

3-(3-гідрокси-2,2-
 диметилпропілсульфамойл)бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-(2-гідрокси-2-
 метилпропілсульфамойл)бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-[(тетрагідропіран-4-
 ілметил)сульфамойл]бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-(4-гідроксибутилсульфамойл)бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-[2-(2-гідроксіетоксі)етилсульфамойл]бензиламід
 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-[(тетрагідрофуран-2-
 ілметил)сульфамойл]бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-ізобутилсульфамойлбензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 (5-ізопропілсульфамойлпіридин-3-ілметил)амід 2-
 (3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 (5-метилсульфамойлпіридин-3-ілметил)амід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 (2-метилсульфамойлпіридин-4-ілметил)амід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 (2-метилсульфамойлпіридин-4-ілметил)амід 2-(3-
 фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кисло-
 ти або
 (5-ізопропілсульфамойлпіридин-3-ілметил)амід 2-
 (3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової ки-
 слоти,
 або їх гідрат, сольват або N-оксид, або їх фарма-
 цевтично прийнятну сіль.
 25. Фармацевтична композиція, що містить сполу-
 ку за п. 1 або 24, або її гідрат, сольват або N-
 оксид, або її фармацевтично прийнятну сіль, і фа-
 рмацевтично прийнятний носій.
 26. Спосіб лікування алергічного або запального
 розладу у пацієнта, що потребує такого лікування,
 за допомогою введення пацієнту фармацевтично
 ефективною кількістю сполуки за п. 1 або 24, або її
 гідрату, сольвату або N-оксиду, або її фармацев-
 тично прийнятної солі.
 27. Спосіб за п. 26, де алергічним або запальним
 розладом є алергічний риніт.
 28. Спосіб за п. 26, діє алергічним або запальним
 розладом є астма.
 29. Спосіб за п. 26, де алергічним або запальним
 розладом є хронічне обструктивне захворювання
 легень.

Даний винахід присвячений піримідинамідним
 сполукам, їх отриманню, фармацевтичним компо-
 зиціям, що містять ці сполуки, і їх фармацевтич-
 ному застосуванню в лікуванні патологічних станів,
 які можна модулювати інгібуванням рецептора
 простагландину D-синтази.

Алергічним ринітом, найбільш поширеним
 atopічним захворюванням, за оцінками страждає
 від приблизно 5 до приблизно 22 процентів всього
 населення, і його характерними симптомами є
 чхання, носові виділення і закладеність носа. Пе-
 редбачається, що такі симптоми викликаються

різними медіаторами, що виділяються мастоцита-
 ми і іншими запальними клітинами. Існуючі методи
 лікування, наприклад антигістамінні препарати,
 ефективно усувають чхання і носові виділення,
 але надають слабкий вплив на закладеність, яка є
 ключовим симптомом, що впливає на якість життя
 пацієнтів.

Показано, що локальна стиляція алергеном
 пацієнтів з алергічним ринітом, бронхіальною аст-
 мою, алергічним кон'юнктивіт і atopічним дермати-
 том призводить до швидкого зростання рівня про-
 стагландину D2 (PGD2) в назальній і бронхіальній

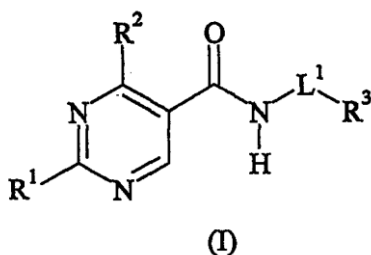
змивної рідини, сльозах і шкіряній порожнинній рідині. PGD2 може надавати різну запальну дію, наприклад підвищувати проникність судин в кон'юнктиві і шкірі, підвищувати опір дихальних шляхів носа, звуження дихальних шляхів і проникнення еозинофілів в кон'юнктиву і трахеї. PGD2 - основний циклооксигеназний продукт арахідонової кислоти, що виробляється мастоцитами при імунологічному стилюванні [Lewis R.A., Soter N.A., Diamond P.T., Austen K.F., Oates J.A., Roberts L.J. II, Prostaglandin D2 generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE, J. Immunol. 129, 1627-1631, 1982]. Активовані мастоцити, одне з головних джерел PGD2, грають одну з ключових ролей у виникненні алергічної реакції при таких захворюваннях, як астма, алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт, алергічний дерматит і інші захворювання [Brightling G.E., Bradding P., Pavord I.D., Wardlaw A.J., New Insights into the role of the mast cell in asthma, Clin. Exp. Allergy. 33, 550-556, 2003].

У присутності сульфгідрильних сполук PGD2 утворюється при ізомеризації PGH2, поширеного попередника простагландинів, при каталітичному впливі простагландин D синтази «(PGDS)». Існує дві ізоформи ферменту PGDS: L-PGDS і H-PGDS. H-PGDS є цитозольним ферментом, який розподіляється в периферичних тканинах і який локалізований в антиген-представляючих клітинах, мастоцитах, мегакаріюцитах і Th2 лімфоцитах. Дія продукту PGD2 опосередкована рецепторами, зв'язаними з G-білком: D простагландином «(DP)» і $crTH2$. Див. (1) Prostaglandin D Synthase: Structure and Function. T. Urade and O. Hayaishi, Vitamin and Hormones, 2000, 58, 89-120, (2) J. J. Murray, N. Engl. J. Med., 1986 Sept. 25; 315(13):800, і (3) Urade et al., J. Immunology 168: 443-449, 2002.

Автори вважають, що інгібування утворення PGD2 повинно надавати вплив на закладеність носа, а тому виявляти терапевтичний ефект при алергічному риніті. Крім того, автори вважають, що інгібітор PGDS повинен мати терапевтичний ефект для деяких інших показів, наприклад бронхіальної астми.

Є дані про інгібітори PGDS. Відомо, що сполука HQL-79 є слабким інгібітором PGDS і виявляє антиастматичну дію в дослідженнях на морських свинках і щурах (Matsusshita, et al., Jpn. J. Pharmacol. 78: 11, 1998). Сполука Tranilast виявляє властивості інгібітора PGDS (Inhibitory Effect of Tranilast on Prostaglandin D Synthetase. K. Ikai, M. Jihara, K. Fujii, and Y. Urade. Biochemical Pharmacology, 1989, 28, 2773-2676).

Даний винахід присвячений сполуці формули (I)



де R^1 являє собою арил, гетероарил або (C_5-C_6) -циклоалкіл, кожний з яких необов'язково має як замісник галоген, (C_1-C_6) -алкіл, гідрокси, (C_1-C_6) -алкокси, (C_1-C_4) -галогеналкіл або (C_1-C_4) -галогеналкокси;

R^2 являє собою водень або (C_1-C_4) -алкіл;

R^3 являє собою $-P(=O)-(алкокси)_2$ або $Y^1Y^2N-SO_2-$,

циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, гетероцикленіл або поліциклічний алкаріл, кожний з яких необов'язково має як замісник

ацил, ціано, нітро, галоген, гідрокси, карбокси, амідино,

$R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$,

$R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)$ -алкілен- $SO_2-(C_1-C_4)$ -алкілен-,

або

алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкоксикарбоніл, алкілтіо, алкілсульфініл, або алкілсульфоніл, кожний з яких необов'язково має як замісник

галоген, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, карбокси, алкоксикарбоніл, $-P(=O)-(алкокси)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково має як замісник алкіл, галоген, галогеналкіл, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, карбокси, або алкоксикарбоніл, або

гетероцикліл або арилгетероцикліл, кожний з яких необов'язково має як замісник оксо або алкіл, або

арил, гетероарил, ароїл, гетероароїл, арилокси, гетероарилокси, або гетероцикліл, кожний з яких необов'язково має як замісник алкіл, галогеналкіл, галоген, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, карбокси, алкоксикарбоніл, $-P(O)-(алкокси)_2$, Y^1Y^2N- , або $Y^1Y^2N-SO_2-$, і

коли R^3 є циклоалкілом, циклоалкенілом, гетероциклілом, гетероцикленілом або поліциклічним алкарілом, він також необов'язково заміщений оксо;

L^1 являє собою зв'язок або (C_1-C_6) -алкілен, який необов'язково заміщений гідрокси, або коли R^3 необов'язково має як замісник циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, гетероцикленіл або поліциклічний алкаріл, тоді (C_1-C_6) -алкілен також може бути заміщений $-P(=O)-(алкокси)_2$;

R^4 , R^5 і R^6 , кожний незалежно, є воднем або алкілом,

R^7 являє собою алкіл, який необов'язково має як замісник гідрокси, галоген або алкокси, або

арил, гетероарил, арилалкіл або гетероариалкіл, причому арил, гетероарил або арильна або гетероарильна група арилалкілу або гетероариалкілу необов'язково має як замісник алкіл, галогеналкіл, гідрокси, карбокси, алкоксикарбоніл, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галоген, алкокси або галогеналкокси; і

Y^1 і Y^2 , кожний незалежно, є воднем, алкілом, який необов'язково має як замісник гідрокси, карбокси, галоген, аміно, алкіламіно,

діалкіламіно, циклоалкіламіно, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, циклоалкіламінокарбоніл,

алкокси, необов'язково заміщений гідрокси, циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково має як замісник алкіл, галоген або галогеналкіл, або циклоалкілом, який може бути заміщений карбокси, або

Y^1 і Y^2 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероцикліл, який необов'язково містить ще один гетероатом, вибраний з кисню, азоту або сірки, де гетероцикліл необов'язково має як замісник алкіл або оксо;

або гідрат, сольват або його N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

Іншим аспектом даного винаходу є фармацевтична композиція, що включає фармацевтично ефективну кількість сполуки формули (I), або гідрату, сольват або його N-оксид, або її фармацевтично прийнятну сіль, в суміші з фармацевтично прийнятним носієм.

Ще один аспект даного винаходу направлений на спосіб лікування алергічних і/або запальних розладів, зокрема таких розладів, як алергічного риніт, астма і/або хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) у пацієнта, що потребує такого лікування, за допомогою введення пацієнту сполуки формули (I), або гідрату, сольвату або його N-оксиду, або її фармацевтично прийнятної солі.

Визначення термінів

Наступні терміни, що використовуються вище і у всьому тексті опису винаходу, якщо не вказано інакше, мають наступні прийняті значення:

«Ацил» означає H-CO- або (аліфатичний або циклічний)-CO-. До конкретних прикладів ацилів відносяться нижчі алканойли, що містять нижчі алкіли. Прикладами ацилів є форміл, ацетил, пропанойл, 2-метилпропанойл, бутанойл, пальмітоїл, акрилоїл, пропіоїл і циклогексилкарбоніл.

«Алкеніл» означає лінійну або розгалужену аліфатичну вуглеводневу групу з подвійним вуглець-вуглецевим зв'язком, що має від 2 до приблизно 15 атомів вуглецю. У конкретному прикладі алкеніл включає від 2 до приблизно 12 атомів вуглецю. У більш конкретному прикладі алкеніл включає від 2 до приблизно 4 атомів вуглецю. «Розгалужений» означає, що до лінійного алкенільного ланцюга приєднана одна або декілька нижчих алкільних груп, таких як метил, етил або пропіл. «Нижчий алкеніл» означає від приблизно 2 до 4 атомів вуглецю в ланцюгу, який може бути лінійним або розгалуженим. Прикладами алкенілів є етеніл, пропеніл, н-бутеніл, ізобутеніл, 3-метилбут-2-еніл, н-пентеніл, гептеніл, октеніл, циклогексилбутеніл і деценіл.

«Алкокси» означає алкіл-О-. Прикладами алкокси є метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бutoкси і гептокси.

«Алкоксикарбоніл» означає алкіл-О-CO-. Прикладами алкоксикарбонілу є метоксикарбоніл, етоксикарбоніл і трет-бутилоксикарбоніл.

«Алкіл» означає лінійну або розгалужену аліфатичну вуглеводневу групу, що має від 1 до при-

близно 20 атомів вуглецю. У конкретному прикладі алкіл включає від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю. У більш конкретному прикладі алкіл є нижчим алкілом. «Розгалужений» означає, що до лінійного алкільного ланцюга приєднана одна або декілька нижчих алкільних груп, таких як метил, етил або пропіл. «Нижчий алкіл» означає від 1 до приблизно 4 атомів вуглецю в лінійному алкільному ланцюгу, який може бути прямим або розгалуженим.

«Алкіламіно» означає алкіл-NH-. В конкретному прикладі алкіламіно є (C₁-C₆)-алкіламіно. Прикладами алкіламіно є метиламіно і етиламіно.

«Алкілен» означає лінійний або розгалужений бівалентний вуглеводень, що має від 1 до приблизно 15 атомів вуглецю. У конкретному прикладі алкіленом є нижчий алкілен з кількістю атомів вуглецю від 1 до приблизно 6. Прикладами алкіленів є метилен, етилен, пропілен і бутилені.

«Алкілсульфоніл» означає алкіл-SO₂-. В конкретному прикладі алкілсульфонілом є (C₁-C₆)-алкілсульфоніл. Прикладами алкілсульфонілу є CH₃-SO₂- і CH₃CH₂-SO₂-.

«Алкілтіо» означає алкіл-S-. Прикладом алкілтіо є CH₃-S-.

«Алкініл» означає лінійний або розгалужений аліфатичний вуглеводень з потрійним вуглець-вуглецевим зв'язком, що має від 2 до приблизно 15 атомів вуглецю. У конкретному прикладі алкініл включає від 2 до приблизно 12 атомів вуглецю. У більш конкретному прикладі алкініл включає від 2 до приблизно 6 атомів вуглецю. Розгалужений означає, що до лінійного алкінільного ланцюга приєднана одна або декілька нижчих алкільних груп, таких як метил, етил або пропіл. «Нижчий алкініл» означає від 2 до приблизно 4 атомів вуглецю в прямому алкінільному ланцюгу, який може бути лінійним або розгалуженим. Прикладами алкінілів є етиніл, пропініл, н-бутиніл, 2-бутиніл, 3-метилбутиніл, н-пентиніл, гептиніл, октиніл і дециніл.

«Ароїл» означає арил-CO-. Прикладами ароїлу є бензоїл і 1-і 2-нафтоїл.

«Арил» означає ароматичну моноциклічну або поліциклічну кільцеву систему, що має від 6 до приблизно 14 атомів вуглецю. У конкретному прикладі арил має від приблизно 6 до приблизно 10 атомів вуглецю. Прикладами арилів є феніл і нафтил.

«Арилалкокси» означає арилалкіл-О-. Прикладами арилалкокси є бензилокси і 1-або 2-нафтиленметокси.

«Арилалкоксикарбоніл» означає арилалкіл-О-CO-. Прикладами арилалкоксикарбонілу є феноксикарбоніл і нафтоксикарбоніл.

«Арилалкіл» означає арил-алкіл-. В конкретному прикладі арилалкіл містить (C₁-C₆)-алкільну групу. Прикладами арилалкілу є бензил, 2-фенетил і нафтиленметил.

«Арилалкілсульфоніл» означає арил-алкіл-SO₂-. В конкретному прикладі арилалкілсульфоніл містить (C₁-C₆)-алкільну групу. Прикладом арилалкілсульфонілу є бензилсульфоніл.

«Арилциклоалкеніл» означає конденсовані арил і циклоалкеніл. У конкретному прикладі арилциклоалкенілом є такий, в якому арилом є феніл,

а циклоалкенільне кільце має від приблизно 5 до приблизно 7 атомів. Арилциклоалкеніл зв'язаний через будь-яку з атомів циклоалкенільної групи, що допускає такий зв'язок. Прикладами арилциклоалкенілів є 1,2-дигідронафтилен і інден.

«Арилциклоалкіл» означає конденсовані арил і циклоалкіл. У конкретному прикладі арилциклоалкілом є такий, в якому арилом є феніл, а циклоалкільне кільце має від приблизно 5 до приблизно 6 атомів. Арилциклоалкіл зв'язаний через будь-який з атомів циклоалкільної групи, що допускає такий зв'язок. Прикладом арилциклоалкілів є 1,2,3,4-тетрагідронафтилен.

«Арилгетероцикленіл» означає конденсовані арил і гетероцикленіл. У конкретному прикладі арилгетероцикленілом є такий, в якому арилом є феніл, а гетероцикленільне кільце має від приблизно 5 до приблизно 6 атомів. Арилгетероцикленіл зв'язаний через будь-який з атомів гетероцикленільної групи, що допускає такий зв'язок. Позначення «аза», «окса» або «тіо» як префікс в назві гетероцикленільної частини арилгетероцикленілу означають, що щонайменше як один з атомів кільця присутній атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Атом азоту арилгетероцикленілу може бути основним атомом азоту. Атом азоту або сірки гетероцикленільної частини арилгетероцикленілу також може бути окислений до відповідного N-оксиду, S-оксиду або S, S-діоксиду. Прикладами арилгетероцикленілів є 3H-індолініл, 1H-2-оксохіноліл, 2H-1-оксоізохіноліл, 1,2-дигідрохінолініл, 3,4-дигідрохінолініл, 1,2-дигідрохінолініл і 3,4-дигідрохінолініл.

«Арилгетероцикліл» означає конденсовані арил і гетероцикліл. У конкретному прикладі арилгетероциклілом є такий, в якому арилом є феніл, а гетероциклільне кільце має від приблизно 5 до приблизно 6 атомів. Арилгетероцикліл зв'язаний через будь-який з атомів гетероциклільної групи, що допускає такий зв'язок. Позначення «аза», «окса» або «тіо» як префікс в назві гетероциклільної частини арилгетероциклілу означають, що щонайменше як один з атомів кільця присутній атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Атом азоту арилгетероциклілу може бути основним атомом азоту. Атом азоту або сірки гетероциклільної частини арилгетероциклілу також може бути окислений до відповідного N-оксиду, S-оксиду або S, S-діоксиду. Прикладами арилгетероциклілів є індолініл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 1H-2,3-дигідрохінолініл, 2,3-дигідробенз[і]зоіндол-2-іл і 1,2,3,4-тетрагідробенз[і]зоіндол-2-іл.

"Арилокси" означає арил-О-. Прикладами арилокси є фенокси і нафтокси.

"Арилоксикарбоніл" означає арил-О-CO-. Прикладами арилоксикарбонілу є феноксикарбоніл і нафтоксикарбоніл.

«Сполуки, які складають предмет даного винаходу» і аналогічні вирази покликані охопити описані раніше в даному описі сполуки формули (I), їх гідрати, сольвати і N-оксиди, а також їх фармацевтично прийнятні солі, де це допускається контекстом. Аналогічним чином посилання на проміжні сполуки, незалежно від того, чи включені вони самі в формулу винаходу, покликане охопити їх солі, N-

оксиди і сольвати у випадках, де це допускається контекстом.

«Циклоалкеніл» означає неароматичну моно- або поліциклічну кільцеву систему, що має від приблизно 3 до приблизно 10 атомів вуглецю, зокрема, від приблизно 5 до приблизно 10 атомів вуглецю, в якій є хоча б один подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок. У конкретному прикладі кільця кільцевих систем містять від приблизно 5 до приблизно 6 атомів в кільці; такі окремі приклади розміру кільця також називають «нижчими». Прикладами моноциклічних циклоалкенілів є циклопентеніл, циклогексеніл і циклогептеніл. Прикладом поліциклічного циклоалкенілу є норборніленіл.

«Циклоалкеніларил» означає конденсовані арил і циклоалкеніл. У конкретному прикладі циклоалкеніларилом є такий, в якому арилом є феніл, а циклоалкеніл складається з від приблизно 5 до приблизно 6 атомів. Циклоалкеніларил зв'язаний через будь-який з атомів арильної групи, що допускає такий зв'язок. Прикладами циклоалкеніларилів є 1,2-дигідронафтилен і інден.

«Циклоалкенілгетероарил» означає конденсовані гетероарил і циклоалкеніл. У конкретному прикладі циклоалкенілгетероарилом є такий, в якому гетероарильне кільце має від приблизно 5 до приблизно 6 атомів, а циклоалкенільне кільце має від приблизно 5 до приблизно 6 атомів. Циклоалкенілгетероарил зв'язаний через будь-який з атомів гетероарилу, що допускає такий зв'язок. Позначення «аза», «окса» або «тіо» як префікс в назві гетероарильної частини циклоалкенілгетероарилу означають, що щонайменше як один з атомів кільця присутній атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Атом азоту циклоалкенілгетероарилу може бути основним атомом азоту. Атом азоту гетероарильної частини циклоалкенілгетероарилу також може бути окислений до відповідного N-оксиду. Прикладами циклоалкенілгетероарилів є 5,6-дигідрохіноліл, 5,6-дигідрохіноліл, 5,6-дигідрохінокалініл, 5,6-дигідрохіназолініл, 4,5-дигідро-1H бензімідазоліл і 4,5-дигідробензоксазоліл.

«Циклоалкіл» означає неароматичну моно- або поліциклічну насичену кільцеву систему, що має від приблизно 3 до приблизно 10 атомів вуглецю, зокрема від приблизно 5 до приблизно 10 атомів вуглецю. У конкретному прикладі кільця кільцевих систем містять від приблизно 5 до приблизно 7 атомів в кільці; такі окремі приклади розміру кільця також називають «нижчими». Прикладами моноциклічних циклоалкілів є циклопентил, циклогексил і циклогептил. Прикладами поліциклічного циклоалкілу є 1-декалін, норборніл і адамант-(1-або 2-)-іл.

«Циклоалкіларил» означає конденсовані арил і циклоалкіл. У конкретному прикладі циклоалкіларилом є такий, в якому арилом є феніл, а циклоалкільне кільце має від приблизно 5 до 6 атомів. Циклоалкіларил зв'язаний через будь-який з атомів циклоалкільної групи, що допускає такий зв'язок. Прикладом циклоалкіларилу є 1,2,3,4-тетрагідронафтилен.

«Циклоалкілен» означає бівалентну циклоалкільну групу, що має від приблизно 4 до приблизно

8 атомів вуглецю. У конкретному прикладі циклоалкілен містить від приблизно 5 до приблизно 7 атомів в кільці; такі кільця переважного розміру також називають «нижчими». Характер скріплення циклоалкіленової групи передбачає утворення 1,1-, 1,2-, 1,3- або 1,4-структур, причому, коли це застосовне, стереохімічна конфігурація точок утворення зв'язків може бути цис або транс. Прикладами моноциклічних циклоалкіленів є (1,1-, 1,2- або 1,3-)циклогексilen і (1,1- або 1,2-)циклопентilen.

«Циклоалкілгетероарил» означає конденсовані гетероарил і циклоалкіл. У конкретному прикладі циклоалкілгетероарилом є такий, в якому гетероарильне кільце має від приблизно 5 до приблизно 6 атомів, а циклоалкільне кільце має від приблизно 5 до приблизно 6 атомів. Циклоалкілгетероарил зв'язаний через будь-який з атомів гетероарилу, що допускає такий зв'язок. Позначення «аза», «окса» або «тіо» як префікс в назві гетероарильної частини кондензованого циклоалкілгетероарилу означають, що щонайменше як один з атомів кільця присутній атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Атом азоту циклоалкілгетероарилу може бути основним атомом азоту. Атом азоту гетероарильної частини циклоалкілгетероарилу також може бути окислений до відповідного N-оксиду. Прикладами циклоалкілгетероарилів є 5,6,7,8-тетрагідрокінолініл, 5,6,7,8-тетрагідроізохінолініл, 5,6,7,8-тетрагідрокінокалініл, 5,6,7,8-тетрагідрокіназолініл, 4,5,6,7-тетрагідро-1Н-бензімідазолініл і 4,5,6,7-тетрагідробензоксазолініл.

"Цикліл" означає циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикліл або гетероцикліленіл.

«Діалкіламіно» означає (алкіл)₂-N-. В конкретному прикладі діалкіламіногрупою є (C₁-C₆алкіл)₂-N-. Прикладами діалкіламіногруп є диметиламіно-, діетиламіно-і метилетиламіногрупи.

«Галоген» означає фтор, хлор, бром або йод. У конкретному прикладі галогенами є фтор або хлор.

«Галогеналкокси» означає алкоксильну групу, що має від однієї до трьох галогенових груп як замісники. Переважними є нижчі алкоксильні групи, що мають від одного до трьох галогенів як замісники. Найбільш переважними є нижчі алкоксильні групи, заміщені одним галогеном.

«Галогеналкіл» означає алкільну групу, що має від однієї до трьох галогенових груп як замісники. Переважними є нижчі алкільні групи, що мають від одного до трьох галогенів як замісники. Найбільш переважними є нижчі алкільні групи, заміщені одним галогеном.

"Гетероароїл" означає гетероарил-CO-. Прикладами гетероароїлу є тіофеноїл, нікотиноїл, пірол-2-ілкарбоніл і піридиноїл.

«Гетероарил» означає ароматичну моноциклічну або поліциклічну кільцеву систему, що має від приблизно 5 до приблизно 14 атомів вуглецю, в якій один або декілька атомів вуглецю кільцевої системи є гетероатомами, відмінними від вуглецю, наприклад азотом, киснем або сіркою. Переважні ароматичні кільцеві системи мають від приблизно 5 до приблизно 10 атомів вуглецю і від 1 до 3 гетероатомів. Найбільш переважні кільцеві системи розміром від приблизно 5 до 6 атомів. Позначення

«аза», «окса» або «тіо» як префікс в назві гетероарилу означають, що щонайменше як один з атомів кільця присутній атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Атом азоту гетероарилу може бути основним атомом азоту, а також може бути окисленим до відповідного N-оксиду. Якщо гетероарил заміщений гідроксильною групою, він також включає відповідний таутомер. Прикладами гетероарилу є піразиніл, тієніл, ізотіазоліл, оксазоліл, піразоліл, фураніл, піроліл, 1,2,4-тіадіазоліл, піридазиніл, хіноксалиніл, фталазиніл, імідазо[1,2-a]піридин, імідазо[2,1-b]тіазоліл, бензофураніл, азаіндоліл, бензімідазоліл, бензотієніл, тієнопіридин, тієнопіримідил, піролопіридин, імідазопіридин, бензоазаіндоліл, 1,2,4-тріазиніл, бензотіазоліл, імідазоліл, індоліл, індолізиніл, ізоксазоліл, ізохінолініл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, піразиніл, піридазиніл, піразоліл, піридин, піримідиніл, піроліл, хіназолініл, хінолініл, 1,3,4-тіадіазоліл, тіазоліл, тієніл і тріазоліл.

«Гетероарилалкіл» означає гетероарил-алкіл-. В більш конкретному випадку гетероарилалкіл містить (C₁-C₄)-алкільну групу. Приклад гетероарилалкілу включає тетразол-5-ілметил.

«Гетероарилциклоалкеніл» означає конденсовані гетероарил і циклоалкеніл. У конкретному прикладі гетероарилциклоалкенілом є такий, в якому гетероарильне кільце має від приблизно 5 до 6 атомів, а циклоалкенільне кільце має від приблизно 5 до 6 атомів. Гетероарилциклоалкеніл зв'язаний через будь-який з атомів циклоалкенільної групи, що допускає такий зв'язок. Позначення «аза», «окса» або «тіо» як префікс в назві гетероарильної частини гетероарилциклоалкенілу означають, що щонайменше як один з атомів кільця присутній атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Атом азоту гетероарилциклоалкенілу може бути основним атомом азоту. Атом азоту гетероарильної частини гетероарилциклоалкенілу також може бути окислений до відповідного N-оксиду. Прикладами гетероарилциклоалкенілів є 5,6-дигідрокінолініл, 5,6-дигідроізохінолініл, 5,6-дигідрокінокалініл, 5,6-дигідрокіназолініл, 4,5-дигідро-1Н-бензімідазолініл і 4,5-дигідробензоксазолініл.

«Гетероарилциклоалкіл» означає конденсовані гетероарил і циклоалкіл. У конкретному прикладі гетероарилциклоалкілом є такий, в якому гетероарильне кільце має від приблизно 5 до приблизно 6 атомів, а циклоалкільне кільце має від приблизно 5 до приблизно 6 атомів. Гетероарилциклоалкіл зв'язаний через будь-який з атомів циклоалкільної групи, що допускає такий зв'язок. Позначення «аза», «окса» або «тіо» як префікс в назві гетероарильної частини насиченого гетероарилциклоалкілу означають, що щонайменше як один з атомів кільця присутній атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Атом азоту гетероарилциклоалкілу може бути основним атомом азоту. Атом азоту гетероарильної частини гетероарилциклоалкілу також може бути окислений до відповідного N-оксиду. Прикладами гетероарилциклоалкілів є 5,6,7,8-тетрагідрокінолініл, 5,6,7,8-тетрагідроізохінолініл, 5,6,7,8-тетрагідрокінокалініл, 5,6,7,8-тетрагідрокіназолініл, 4,5,6,7-тетрагідро-1Н-

бензімідазолілі і 4,5,6,7-тетрагідробензоксазолілі.

«Гетероарилгетероцикленілі» означає конденсовані гетероарил і гетероцикленілі. У конкретному прикладі гетероарилгетероцикленілі є такий, в якому гетероарильне кільце має від приблизно 5 до 6 атомів, а гетероцикленіліне кільце має від приблизно 5 до 6 атомів. Гетероарилгетероцикленілі зв'язаний через будь-який з атомів гетероцикленіліної групи, що допускає такий зв'язок. Позначення «аза», «окса» або «тіо» як префікс в назві гетероарильної або гетероцикленіліної частини гетероарилгетероцикленілі означають, що щонайменше як один з атомів кільця присутній атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Атом азоту гетероарилазгетероцикленілі може бути основним атомом азоту. Атом азоту або сірки гетероарильної або гетероцикленіліної частини гетероарилгетероцикленілі також може бути окислений до відповідного N-оксиду. Атом азоту або сірки гетероарильної частини або гетероцикленіліної частини гетероарилгетероцикленілі може бути окислений до відповідного N-оксиду, S-оксиду або S, S-діоксиду. Прикладами гетероарилгетероцикленілів є 7,8-дигідро[1,7]нафтиридинілі, 1,2-дигідро[2,7]-нафтиридинілі, 6,7-дигідро-3H-імідазо [4,5-с]піридил, 1,2-дигідро-1,5-нафтиридинілі, 1,2-дигідро-1,6-нафтиридинілі, 1,2-дигідро-1,7-нафтиридинілі, 1,2-дигідро-1,8-нафтиридинілі і 1,2-дигідро-2,6-нафтиридинілі.

«Гетероарилгетероциклілі» означає конденсовані гетероарил і гетероциклілі. У конкретному прикладі гетероарилгетероциклілі є такий, в якому гетероарильне кільце має від приблизно 5 до 6 атомів, а гетероциклічне кільце має від приблизно 5 до 6 атомів. Гетероарилгетероциклілі зв'язаний через будь-який з атомів гетероциклічної групи, що допускає такий зв'язок. Позначення «аза», «окса» або «тіо» як префікс в назві гетероарильної або гетероциклічної частини конденсованого гетероарилгетероциклілі означають, що щонайменше як один з атомів кільця присутній атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Атом азоту конденсованого гетероарилгетероциклілі може бути основним атомом азоту. Атом азоту або сірки гетероарильної групи гетероарилгетероциклілі може також бути необов'язково окислений відповідним N-оксидом. Атом азоту або сірки гетероарильної або гетероциклічної частини гетероарилгетероциклілі також може бути окислений до відповідного N-оксиду, S-оксиду або S, S-діоксиду. Прикладами гетероарилгетероциклілів є 2,3-дигідро-1H-пірол[3,4-b]хінолін-2-іл, 1,2,3,4-тетрагідробенз[b1,7]нафтиридин-2-іл, 1,2,3,4-тетрагідробенз[b1,6]нафтиридин-2-іл, 1,2,3,4-тетрагідро-9H-піридо[3,4-b]індол-2-іл, 1,2,3,4-тетрагідро-9H-піридо[4,3-b]індол-2-іл, 2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-b]індол-2-іл, 1H-2,3,4,5-тетрагідрозепіно[3,4-b]індол-2-іл, 1H-2,3,4,5-тетрагідрозепіно[4,3-b]індол-3-іл, 1H-2,3,4,5-тетрагідрозепіно[4,5-b]індол-2-іл, 5,6,7,8-тетрагідро[1,7]нафтиридин, 1,2,3,4-тетрагідро[2,7]нафтиридин, 2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-b]піридил, 2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-b]піридил, 3,4-дигідро-2H-1-окса[4,6]діазанафталінілі, 4,5,6,7-тетрагідро-3H-

імідазо[4,5-с]піридил, 6,7-дигідро[5,8]діазанафталінілі, 1,2,3,4-тетрагідро[1,5]нафтиридинілі, 1,2,3,4-тетрагідро[1,6]нафтиридинілі, 1,2,3,4-тетрагідро[1,7]нафтиридинілі, 1,2,3,4-тетрагідро[1,8]нафтиридинілі і 1,2,3,4-тетрагідро[2,6]нафтиридинілі.

«Гетероарилокси» означає гетероарил-O-. Приклад гетероарилокси включає піридилокси.

«Гетероцикленілі» означає неароматичну моноциклічну або поліциклічну вуглеводневу кільцеву систему, що має від приблизно 3 до приблизно 10 атомів вуглецю, в якій один або декілька атомів вуглецю кільцевої системи є гетероатомами, відмінними від вуглецю, наприклад азотом, киснем або сіркою, і яка містить щонайменше один подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок або подвійний вуглець-азотний зв'язок. Переважні неароматичні кільцеві системи мають від приблизно 5 до приблизно 10 атомів вуглецю і від 1 до 3 гетероатомів. Найбільш переважні кільцеві системи розміром від приблизно 5 до 6 атомів; причому кільцеві системи даного конкретного розміру також позначаються як «нижчі». Позначення «аза», «окса» або «тіо» як префікс в назві гетероцикленілі означають, що щонайменше як один з атомів кільця присутній атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Атом азоту гетероцикленілі може бути основним атомом азоту. Атом азоту або сірки гетероцикленілі також може бути необов'язково окислений до відповідного N-оксиду, S-оксиду або S, S-оксиду. Прикладами моноциклічного азагетероцикленілі є 1,2,3,4-тетрагідрогідропіридил, 1,2-дигідропіридил, 1,4-дигідропіридил, 1,2,3,6-тетрагідропіридил, 1,4,5,6-тетрагідропіримідин, 2-піролінілі, 3-піролінілі, 2-імідазолінілі і 2-піразолінілі. Прикладами оксагетероцикленілі є 3,4-дигідро-2H-піран, дигідрофуранілі і фтордигідрофуранілі. Прикладом поліциклічного оксагетероцикленілі є 7-оксабіцикло[2,2,1]гептенілі. Прикладами моноциклічного тіогетероцикленілі є дигідротіофенілі і дигідротіопіранілі.

«Гетероцикленіларил» означає конденсовані арил і гетероцикленілі. У конкретному прикладі гетероцикленіларил є такий, в якому арил є фенілом, а гетероцикленіліне кільце має від приблизно 5 до 6 атомів. Гетероцикленіларил зв'язаний через будь-який з атомів арилу, що допускає такий зв'язок. Позначення «аза», «окса» або «тіо» як префікс в назві гетероцикленіліної частини конденсованого гетероцикленіларилу означають, що щонайменше як один з атомів кільця присутній атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Атом азоту гетероцикленіларилу може бути основним атомом азоту. Атом азоту або сірки гетероцикленіліної частини гетероцикленіларилу також може бути окислений до відповідного N-оксиду, S-оксиду або S, S-діоксиду. Прикладами гетероцикленіларилів є 3H-індолінілі, 1H-2-оксохінолілі, 2H-1-оксоізохінолілі, 1,2-дигідрохінолінілі, 3,4-дигідрохінолінілі, 1,2-дигідроізохінолінілі і 3,4-дигідроізохінолінілі.

«Гетероцикленілігетероарил» означає конденсовані гетероарил і гетероцикленілі. У конкретному прикладі гетероцикленілігетероарил є такий, в якому гетероарильне кільце має від приблизно 5

до 6 атомів, а гетероцикленільне кільце має від приблизно 5 до 6 атомів. Гетероцикленільгетероарил зв'язаний через будь-який з атомів гетероарилу, що допускає такий зв'язок. Позначення «аза», «окса» або «тіо» як префікс в назві гетероарильної або гетероцикленільної частини гетероцикленільгетероарилу означають, що щонайменше як один з атомів кільця присутній атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Атом азоту азагетероцикленільгетероарилу може бути основним атомом азоту. Атом азоту або сірки гетероарильної або гетероцикленільної частини гетероцикленільгетероарилу також може бути окислений до відповідного N-оксиду, S-оксиду або S, S-діоксиду. Прикладами гетероцикленільгетероарилів є 7,8-дигідро[1,7]нафтиридиніл, 1,2-дигідро[2,7]нафтиридиніл, 6,7-дигідро-3H-імідазо[4,5-с]піридил, 1,2-дигідро-1,5-нафтиридиніл, 1,2-дигідро-1,6-нафтиридиніл, 1,2-дигідро-1,7-нафтиридиніл, 1,2-дигідро-1,8-нафтиридиніл і 1,2-дигідро-2,6-нафтиридиніл.

«Гетероцикліл» означає неароматичну насичену моноциклічну або поліциклічну кільцеву систему, що має від приблизно 3 до приблизно 10 атомів вуглецю, в якій один або декілька атомів вуглецю кільцевої системи є гетероатомами, відмінними від вуглецю, наприклад азотом, киснем або сіркою. Переважні кільцеві системи мають від приблизно 5 до приблизно 10 атомів вуглецю і від 1 до 3 гетероатомів. Конкретні розміри кілець в кільцевій системі включають від приблизно 5 до 6 атомів, причому кільцеві системи даного конкретного розміру також позначаються як «нижчі». Позначення «аза», «окса» або «тіо» як префікс в назві гетероциклілу означають, що щонайменше як один з атомів кільця присутній атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Атом азоту гетероциклілу може бути основним атомом азоту. Атом азоту або сірки гетероциклілу також може бути окисленим до відповідного N-оксиду, S-оксиду або S, S-діоксиду. Прикладами моноциклічного гетероциклілу є піперидил, піролідиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тіазолідиніл, 1,3-діоксоланіл, 1,4-діоксаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл і тетрагідротіопіраніл.

«Гетероцикліларил» означає конденсовані арил і гетероцикліл. У конкретному прикладі гетероцикліларилом є такий, в якому арилом є феніл, а гетероциклічне кільце має від приблизно 5 до 6 атомів. Гетероцикліларил зв'язаний через будь-який з атомів арильної групи, що допускає такий зв'язок. Позначення «аза», «окса» або «тіо» як префікс в назві гетероциклічної частини гетероцикліларилу означають, що щонайменше як один з атомів кільця присутній атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Атом азоту гетероцикліларилу може бути основним атомом азоту, Атом азоту або сірки гетероциклічної частини гетероцикліларилу також може бути окислений до відповідного N-оксиду, S-оксиду або S, S-діоксиду. Прикладами гетероцикліларилів є індолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізоіндол-2-іл, 1,2,3,4-тетрагідроізоіндол-2-іл, 2,3-дигідробенз[і]ізоіндол-2-іл і 1,2,3,4-тетрагідробенз[і]ізоіндол-2-іл.

«Гетероциклілгетероарил» означає конденсовані гетероарил і гетероцикліл. У конкретному при-

кладі гетероциклілгетероарилом є такий, в якому гетероарильне кільце має від приблизно 5 до 6 атомів, а гетероциклічне кільце має від приблизно 5 до 6 атомів. Гетероциклілгетероарил зв'язаний через будь-який з атомів гетероарильної групи, що допускає такий зв'язок. Позначення «аза», «окса» або «тіо» як префікс в назві гетероарильної або гетероциклічної частини гетероциклілгетероарилу означають, що щонайменше як один з атомів кільця присутній атом азоту, кисню або сірки, відповідно. Атом азоту гетероциклілгетероарилу може бути основним атомом азоту. Атом азоту або сірки гетероарильної частини гетероциклілгетероарилу також може бути окислений до відповідного N-оксиду. Атом азоту або сірки гетероарильної або гетероциклічної частини гетероциклілгетероарилу може бути необов'язково окислений до відповідного N-оксиду, S-оксиду або S, S-діоксиду. Прикладами гетероциклілгетероарилів є 2,3-дигідро-1H-пірол[3,4-б]хінолін-2-іл, 1,2,3,4-тетрагідробенз[і]нафтиридин-2-іл, 1,2,3,4-тетрагідробенз[і]нафтиридин-2-іл, 1,2,3,4-тетрагідро-9H-піридо[3,4-б]індол-2-іл, 1,2,3,4-тетрагідро-9H-піридо[4,3-б]індол-2-іл, 2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-б]індол-2-іл, 1H-2,3,4,5-тетрагідроазепіно[3,4-б]індол-2-іл, 1H-2,3,4,5-тетрагідроазепіно[4,3-б]індол-3-іл, 1H-2,3,4,5-тетрагідроазепіно[4,5-б]індол-2-іл, 5,6,7,8-тетрагідро[1,7]нафтиридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро[2,7]нафтиридиніл, 2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-б]піридил, 2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-б]піридил, 3,4-дигідро-2H-1-окса[4,6]діазанафталініл, 4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридил, 6,7-дигідро[5,8]діазанафталініл, 1,2,3,4-тетрагідро[1,5]нафтиридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро[1,6]нафтиридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро[1,7]нафтиридиніл, 1,2,3,4-тетрагідро[1,8]нафтиридиніл і 1,2,3,4-тетрагідро[2,6]нафтиридиніл.

«Поліциклічний алкаріл» означає поліциклічну кільцеву систему, що має щонайменше одне ароматичне кільце, конденсоване з щонайменше одним неароматичним кільцем, яке може бути насиченим або ненасиченим, і може також містити в кільцевій системі один або декілька гетероатомів, таких як азот, кисень або сірка. Прикладами поліциклічного алкарилу є арилциклоалкеніл, арилциклоалкіл, арилгетероцикленіл, арилгетероцикліл, циклоалкеніларил, циклоалкіларил, циклоалкенілгетероарил, циклоалкілгетероарил, гетероарилциклоалкеніл, гетероарилциклоалкіл, гетероарилгетероцикленіл, гетероарилгетероцикліл, гетероцикленіларил, гетероцикленілгетероарил, гетероцикліларил і гетероциклілгетероарил. У конкретному прикладі поліциклічними алкарильними групами є біциклічні системи, що складаються з одного ароматичного кільця, злитого з одним неароматичним кільцем, які можуть містити в кільцевій системі один або декілька гетероатомів, таких як азот, кисень або сірка.

«Пацієнт» означає людину і інших ссавців.

«Фармацевтично прийнятні солі» означає нетоксичні, неорганічні і органічні солі сполук, що складають предмет даного винаходу, утворені при приєднанні кислоти і основи. Ці солі можуть бути

отримані *in situ* на кінцевій стадії виділення і очищення сполук або за допомогою окремої реакції очищеної сполуки у формі вільної основи з відповідною органічною або неорганічною кислотою і виділенням отриманим таким чином солі. У деяких випадках самі сполуки здатні мати самопротоновані основні сайти в молекулі і утворювати внутрішні амфотерні солі.

Прикладами солей приєднання кислоти є гідроброміди, гідрохлориди, сульфати, бісульфати, фосфати, нітрат, ацетати, оксалати, валерати, олеати, пальмітати, стеарати, лаурати, борати, бензоати, лактати, фосфати, тозилати, цитрати, малеати, фумарати, сукцинати, тартрати, нафтилати, мезилати, глюкогептонати, лактіобіонати, сульфамати, малонати, саліцилати, пропіонати, метилен-біс- β -гідроксинафтоати, гентисати, ізетіонати, ди-пара-толуолілтартрати, метансульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, паратолуолсульфонати, циклогексилсульфамати і лаурилсульфонати. Див., наприклад, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977), включену в даний опис як посилання. Солі, утворені при приєднанні основи, можна також отримати незалежним чином внаслідок реакції очищеної сполуки в її кислотній формі з відповідною органічною або неорганічною основою і виділенням отриманої таким чином солі. До солей, що утворюються при приєднанні основи, відносяться фармацевтично прийнятні солі металів і амінів. До відповідних солей металів відносяться солі натрію, калію, кальцію, барію, цинку, магнію і алюмінію. Конкретними прикладами солі, утвореної при приєднанні основи, є сіль натрію або сіль калію. Відповідні неорганічні солі, що утворюються при приєднанні основи, отримують з основ металів, до яких відносяться гідрид натрію, гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид кальцію, гідроксид алюмінію, гідроксид літію, гідроксид магнію і гідроксид цинку. Відповідні амініні солі, що утворюються при приєднанні основи, отримують з амінів, основність яких достатня для утворення стабільної солі, і, зокрема, з амінів, що часто використовуються в медичній хімії внаслідок їх низької токсичності і придатності для використання в медичних цілях. Деякими прикладами амінів є аміак, етилендіамін, N-метилглюкамін, лізин, аргінін, орнітин, холін, N, N'-добензилетилендіамін, хлорпрокаїн, діетаноламін, прокаїн, N-бензилфенетиламін, діетиламін, піперазин, трис(гідроксиметил)амінометан, гідроксид тетраметиламонію, триетиламін, дибензиламін, ефенамін, дегідроабіетиламін, N-етилпіперидин, бензиламін, тетраметиламоній, тетраетиламоній, метиламін, диметиламін, триметиламін, етиламін, основні амінокислоти, наприклад лізин і аргінін, і дициклогексиламін.

«Сольват» означає сполуку, що складає предмет даного винаходу, фізично зв'язану з однією або декількома молекулами розчинника. До фізичного зв'язування відносяться, зокрема, утворення водневого зв'язку. У певних випадках сольват можна буде виділити, наприклад, коли одна або більше молекул розчинника включені в кристалічну ґратку твердої кристалічної речовини. Термін «сольват» розповсюджується як на фазу розчину, так

і на сольвати, що ізолюються. Типовими сольватами є гідрати, етанолати і метанолати.

Конкретні здійснення даного винаходу

Одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I), де R^1 являє собою феніл, п'яти- або шестичленний гетероарил або (C_5 - C_6)-циклоалкіл, кожний з яких необов'язково має як замісник галоген, (C_1 - C_6)-алкіл, гідрокси, (C_1 - C_6)-алкокси, (C_1 - C_4)-галогеналкіл або (C_1 - C_4)-галогеналкокси або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

Ще одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I), де R^1 являє собою феніл, або п'яти- або шестичленний гетероарил, кожний з яких необов'язково має як замісник галоген, (C_1 - C_6)-алкіл, гідрокси, (C_1 - C_6)-алкокси, (C_1 - C_4)-галогеналкіл або (C_1 - C_4)-галогеналкокси або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

Ще одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I), де R^1 являє собою феніл, або п'яти- або шестичленний гетероарил, кожний з яких необов'язково має як замісник галоген, (C_1 - C_6)-алкіл, гідрокси, (C_1 - C_6)-алкокси, (C_1 - C_4)-галогеналкіл або (C_1 - C_4)-галогеналкокси або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль, за умови, що якщо R^1 являє собою феніл або шестичленний гетероарил, тоді його можна замінити тільки в орто- або мета-положенні.

Ще одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I), де R^1 являє собою феніл, піридил, тіазоліл, імідазоліл або оксодіазоліл, кожний з яких необов'язково має як замісник галоген, (C_1 - C_6)-алкіл, гідрокси, (C_1 - C_6)-алкокси, (C_1 - C_4)-галогеналкіл або (C_1 - C_4)-галогеналкокси, або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

Ще одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I), де R^1 являє собою феніл або піридил, кожний з яких необов'язково має як замісник в орто- або мета-положенні галоген, (C_1 - C_6)-алкіл, гідрокси, (C_1 - C_6)-алкокси, (C_1 - C_4)-галогеналкіл або (C_1 - C_4)-галогеналкокси, або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

Ще одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I), де R^1 являє собою феніл, який необов'язково має як замісник галоген, (C_1 - C_6)-алкіл, гідрокси, (C_1 - C_6)-алкокси, (C_1 - C_4)-галогеналкіл або (C_1 - C_4)-галогеналкокси, або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

Ще одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I), де R^1 являє собою феніл, який необов'язково має як замісник в орто- або мета-положенні галоген, (C_1 - C_6)-алкіл, гідрокси, (C_1 - C_6)-алкокси, (C_1 - C_4)-галогеналкіл або (C_1 - C_4)-галогеналкокси, або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

Ще одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I), де R^1 являє собою феніл, який необов'язково має як замісник галоген, або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

Ще одним приватним здійсненням даного ви-

находу є сполука формули (I), де R^1 являє собою феніл, який необов'язково має як замісник в орто- або мета-положенні галоген, або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

Ще одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I), де R^1 являє собою 2-фторфеніл або 3-фторфеніл, або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

Ще одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I), де R являє собою водень, або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

Ще одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I), де R^2 являє собою метил, або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

Ще одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I), де L^1 являє собою зв'язок, або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

Ще одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I), де L^1 являє собою (C_1-C_3) -алкілен, або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

Ще одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I), де L^1 являє собою $-CH_2-$, або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

Ще одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I),

де R^3 являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл, гетероцикленіл або поліциклічний алкаріл, кожний з яких необов'язково має як замісник

ацил, ціано, нітро, галоген, гідрокси, карбокси, амідіно,

$R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)$ -алкілен- $SO_2-(C_1-C_4)$ -алкілен-,

або

алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкоксикарбоніл, алкілтію, алкілсульфоніл, або алкілсульфоніл, кожний з яких необов'язково має як замісник

галоген, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, карбокси, алкоксикарбоніл, $-P(=O)-(алкокси)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково має як замісник алкіл, галоген, галогеналкіл, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, карбокси, або алкоксикарбоніл, або

гетероцикліл або арилгетероцикліл, кожний з яких необов'язково має як замісник оксо або алкіл, або

арил, гетероарил, ароїл, гетероароїл, арилокси, гетероарилокси, або гетероцикліл, кожний з яких необов'язково має як замісник алкіл, галогеналкіл, галоген, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, карбокси, алкоксикарбоніл, $-P(=O)-(алкокси)_2$, Y^1Y^2N- , або $Y^1Y^2N-SO_2-$, і

коли R^3 являє собою циклоалкіл, циклоалке-

ніл, гетероцикліл, гетероцикленіл або поліциклічний алкаріл, він також може бути заміщений на оксо,

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятну сіль.

Ще одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I), де R^3 являє собою феніл, піридил, тіазоліл, імідазоліл, оксодіазоліл, імідазоліл, піримідиніл, тіофеніл, оксазоліл, циклоалкіл, бензооксазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, фураніл, бензо[1,3]діоксоліл, бензотіазоліл, імідазолідиніл, індазоліл, бензоімідазоліл, індоліл, бензофураніл, або 1,3-дигідро-бензо[с]ізотіазоліл, кожний з яких необов'язково має як замісник

ацил, ціано, нітро, галоген, гідрокси, карбокси, амідіно,

$R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)$ -алкілен- $SO_2-(C_1-C_4)$ -алкілен-,

або

алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкоксикарбоніл, алкілтію, алкілсульфоніл, або алкілсульфоніл, кожний з яких необов'язково має як замісник

галоген, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, карбокси, алкоксикарбоніл, $-P(=O)-(алкокси)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково має як замісник алкіл, галоген, галогеналкіл, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, карбокси, або алкоксикарбоніл, або

гетероцикліл або арилгетероцикліл, кожний з яких необов'язково має як замісник оксо або алкіл, або

арил, гетероарил, ароїл, гетероароїл, арилокси, гетероарилокси, або гетероцикліл, кожний з яких необов'язково має як замісник алкіл, галогеналкіл, галоген, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, карбокси, алкоксикарбоніл, $-P(=O)-(алкокси)_2$, Y^1Y^2N- , або $Y^1Y^2N-SO_2-$, і

коли R^3 являє собою циклоалкіл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, імідазолідиніл або 1,3-дигідро-бензо[с]ізотіазоліл, він також може бути заміщений на оксо,

або гідрат, сольват або його N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль. Ще одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I),

де

R^3 являє собою феніл, піридил, тіазоліл, імідазоліл, оксодіазоліл, імідазоліл, піримідиніл, тіофеніл, оксазоліл, циклоалкіл, бензооксазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, фураніл, бензо[1,3]діоксоліл, бензотіазоліл, імідазолідиніл, індазоліл, бензоімідазоліл, індоліл, бензофураніл, або 1,3-дигідробензо[с]ізотіазоліл, кожний з яких необов'язково має як замісник

нітро, галоген, гідрокси, карбокси, амідіно, $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, алкокси, алкоксикарбоніл, алкілтію, алкілсульфоніл, арил, гетероарил, або

алкіл, який неонов'язково має як замісник галоген, карбокси, алкоксикарбоніл, арил або гетероарил, $-P(=O)-(алкокси)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, або

гетероцикліл або арилгетероцикліл, кожний з яких неонов'язково має як замісник оксо, або

гетероцикліл, який неонов'язково має як замісник Y^1Y^2N- , і

коли R^3 являє собою циклоалкіл, тетрагідропіраніл, піперидиніл, імідазолідиніл, або 1,3-дигідробензо[с]ізотіазоліл, він також може бути заміщений на оксо; і

Y^1 і Y^2 , кожний незалежно, являють собою водень, циклоалкіл, або алкіл, який неонов'язково має як замісник гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, гетероарил, або гетероцикліл, який неонов'язково має як замісник алкіл, або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

Ще одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I),

де R^3 являє собою феніл, який неонов'язково має як замісник

ацил, ціано, нітро, галоген, гідрокси, карбокси, амідіно,

$R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$,

$R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)-$ алкілен- $SO_2-(C_1-C_4)-$ алкілен-,

або

алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, алкоксикарбоніл, алкілтіо, алкілсульфоніл або алкілсульфоніл, кожний з яких неонов'язково має як замісник

галоген, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, карбокси, алкоксикарбоніл, $-P(=O)-(алкокси)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

арил або гетероарил, кожний з яких неонов'язково має як замісник алкіл, галоген, галогеналкіл, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, карбокси, або алкоксикарбоніл, або

гетероцикліл або арилгетероцикліл, кожний з яких неонов'язково має як замісник оксо або алкіл, або

арил, гетероарил, ароїл, гетероароїл, арилокси, гетероарилокси, або гетероцикліл, кожний з яких неонов'язково має як замісник алкіл, галогеналкіл, галоген, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, карбокси, алкоксикарбоніл, $-P(=O)-(алкокси)_2$, Y^1Y^2N- , або $Y^1Y^2N-SO_2-$,

або гідрат, сольват або його N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

Ще одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I),

де

R^3 являє собою феніл, який неонов'язково має як замісник нітро, галоген, гідрокси, карбокси, амідіно, $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, алкокси, алкоксикарбоніл, алкілтіо, алкілсульфоніл, арил, гетероарил, або алкіл, який неонов'язково має як замісник

галоген, карбокси, алкоксикарбоніл, арил або гетероарил, $-P(=O)-(алкокси)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, або

гетероцикліл або арилгетероцикліл, кожний з яких неонов'язково має як замісник оксо, або гетероцикліл, який неонов'язково має як замісник Y^1Y^2N- , і

Y^1 і Y^2 , кожний незалежно, являють собою водень, циклоалкіл, або алкіл, який неонов'язково має як замісник гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, гетероарил, або гетероцикліл, який неонов'язково має як замісник алкіл, або гідрат, сольват або його N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

Ще одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I), де R^3 являє собою феніл, який неонов'язково має як замісник

$Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, алкілсульфоніл, або алкіл, заміщений $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль. Ще одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I),

де

R^3 являє собою феніл, який неонов'язково має як замісник

$Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, алкілсульфоніл, або алкіл, заміщений $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$; і

Y^1 і Y^2 , кожний незалежно, являють собою водень, циклоалкіл, або алкіл, який неонов'язково має як замісник гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, гетероарил, або гетероцикліл, який неонов'язково має як замісник алкіл, або її гідрат, сольват або N-оксид, або її фармацевтично прийнятна сіль.

Ще одним приватним здійсненням даного винаходу є сполука формули (I), що являє собою бензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,

феніламід	2-піридин-4-ілпіримідин-5-карбонової кислоти,
феніламід	2-піридин-3-ілпіримідин-5-карбонової кислоти,
феніламід	2-піридин-2-ілпіримідин-5-карбонової кислоти,
феніламід	2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
феніламід	2-(4-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
феніламід	2-(2-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
(2,2-діоксо-2,3-дигідро-1Н-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іл)амід	2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
[1-(1Н-імідазол-2-ілметилпіперидин-4-іл)амід	
2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,	
(6-диметиламінопіридин-3-ілметил)амід	2-
фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,	
[2-(2-піролідин-1-ілетил)бензооксазол-6-іл]амід	
2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,	
4-сульфамойлбензиламід	2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
[2-(4-сульфамойлфеніл)етил]амід	2-
фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,	
[4-(2-оксооксазолідин-4-ілметил)феніл]амід	
(R)-2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,	
(6-ацетиламінопіридин-3-іл)амід	2-
фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,	

3-циклопропілсульфамойлбензиламід	2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-(3-гідроксипропілсульфамойл)бензиламід	2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-(2-метоксіетилсульфамойл)бензиламід	2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-(3-метоксипропілсульфамойл)бензиламід	2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-(4-метоксибутилсульфамойл)бензиламід	2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-циклогексилсульфамойлбензиламід	2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-(2-гідрокси-1,1-диметилетилсульфамойл)бензиламід	2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-сульфамойлбензиламід	2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-(2-морфолін-4-ілетилсульфамойл)бензиламід	2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-(2-піперидин-1-ілетилсульфамойл)бензиламід	2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-[2-(1-метилпіролідін-2-і)етилсульфамойл]бензиламід	2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-[(1-етилпіролідін-2-ілметил)сульфамойл]бензиламід	2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-[2-(1H-імідазол-4-і)етилсульфамойл]бензиламід	2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-[3-(2-метилпіперидин-1-іл)пропілсульфамойл]бензиламід	2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-(3-піролідін-1-іл)пропілсульфамойл)бензиламід	2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-(2-диметиламіноетилсульфамойл)бензиламід	2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-(2-діетиламіноетилсульфамойл)бензиламід	2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,	
3-(3-диметиламіно-2,2-диметилпропілсульфамойл)бензиламід	2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-(5-диметиламінопентилсульфамойл)бензиламід	2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-(2-діізопропіламіноетилсульфамойл)бензиламід	2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-(метансульфоніламінометил)бензиламід	2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти,
3-[(пропан-2-сульфоніламіно)метил]бензиламід	2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти,
3-метилсульфамойлметилбензиламід	2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти,
3-(ізопропілсульфамойлметил)бензиламід	2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти.

3-(метансульфоніламінометил)бензиламід 2-
(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-[(пропан-2-
сульфоніламіно)метил]бензиламід 2-(3-
фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-метилсульфамойлметилбензиламід 2-(3-
фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-(ізопропілсульфамойлметил)бензиламід 2-(3-
фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
(2-метансульфоніламінопіридин-4-
ілметил)амід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-
карбонової кислоти,
(тетрагідропіран-4-іл)амід 2-(5-метил-
[1,2,4]оксадіазол-3-іл)піримідин-5-карбонової кис-
лоти,
4-сульфамойлбензоламід 2-(5-метил-
[1,2,4]оксадіазол-3-іл)піримідин-5-карбонової кис-
лоти,
(3-феніл-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)амід 2-(5-метил-
[1,2,4]оксадіазол-3-іл)піримідин-5-карбонової кис-
лоти,
3-(морфолін-4-сульфоніл)бензиламід 2-(3-
фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3,4-диметоксилбензиламід 2-фенілпіримідин-
5-карбонової кислоти,
(2-бензо[1,3]діоксол-5-ілетил)амід 2-
фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
(1Н-індазол-5-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-
карбонової кислоти,
4-[1,2,3]тіадіазол-5-іл)бензиламід 2-
фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
3-метилсульфамойлбензиламід 2-(3-
фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кисло-
ти,
3-метилсульфамойлбензиламід 4-метил-2-
піридин-2-ілпіримідин-5-карбонової кислоти,
4-морфолін-4-ілбензиламід-2-фенілпіримідин-
5-карбонової кислоти,
метиловий ефір 6-[(2-фенілпіримідин-5-
карбоніл)аміно]-1Н-бензоімідазол-2-карбонової
кислоти,
6-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]-1Н-
бензоімідазол-2-карбонова кислота,
(бензофуран-5-ілметил)амід 2-фенілпіримідин-
5-карбонової кислоти,
4-метансульфоніламінобензиламід 2-
фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
4-карбамоїлбензиламід 2-фенілпіримідин-5-
карбонової кислоти,
3-(2-гідроксietилсульфамойл)бензиламід 2-
фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
4-(морфолін-4-сульфоніл)бензиламід 2-
фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
3-метилсульфамойлбензиламід 2-
фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
[2-(2-аміно-4-метилтіазол-5-іл)етил]амід 2-
фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
3-метилсульфамойлбензиламід 2-(3-
фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
діетиловий ефір {4-[(2-фенілпіримідин-5-
карбоніл)аміно]бензил}фосфонової кислоти,
діетиловий ефір {4-[(2-фенілпіримідин-5-
карбоніл)аміно]бутил}фосфонової кислоти,
діетиловий ефір {4-[(2-фенілпіримідин-5-
карбоніл)аміно]етил}фосфонової кислоти,

діетиловий ефір {феніл-[(2-фенілпіримідин-5-
карбоніл)аміно]метил}фосфонової кислоти,
(3-метансульфоніл)бензиламід 2-(3-
фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
(1-метансульфонілпіридин-3-ілметил)амід 2-
(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
(1-диметансульфамойлпіридин-3-
ілметил)амід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-
карбонової кислоти,
3-метансульфоніламінобензиламід 2-
(феніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-ацетилсульфамойлбензиламід 2-(3-
фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-(3-оксопіеразин-1-сульфоніл)бензиламід 2-
(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
(2-сульфамойлетил)амід 2-фенілпіримідин-5-
карбонової кислоти,
(2-диметилсульфамойлетил)амід 2-
фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
(3-феніл-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)амід 2-
фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
(3-феніл-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)амід 4-метил-2-
фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
(3-феніл-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)амід 2-(3-
фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
(тетрагідропіран-4-іл)амід 2-(3-
фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
Феніламід 2-циклогексилпіримідин-5-
карбонової кислоти,
3-амінобензиламід 2-фенілпіримідин-5-
карбонової кислоти,
3-метилсульфамойлбензил амід 2-(3-
піридил)піримідин-5-карбонової кислоти,
4-сульфамойлбензиламід 2-піразол-1-
ілпіримідин-5-карбонової кислоти,
(тетрагідропіран-4-іл)амід 2-(2-метилтіазол-4-
іл)піримідин-5-карбонової кислоти,
(тіофен-2-ілметил)амід 2-фенілпіримідин-5-
карбонової кислоти,
(4-метил оксазол-2-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-
карбонової кислоти,
етиловий ефір метоксііміно-{2-[(2-
фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]тіазол-4-іл} оцто-
вої кислоти,
(5-метилсульфаніл-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)амід 2-
фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
етиловий ефір 2-[(2-фенілпіримідин-5-
карбоніл)аміно]бензотіазол-5-карбонової кислоти,
(1-фенілетил)амід (R)-2-фенілпіримідин-5-
карбонової кислоти,
[3-(1Н-тетразол-5-іл)феніл]амід 2-
фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
(1-карбамімідоїлпіридин-4-ілметил)амід 2-
фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
амід 5-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]-
1Н-індол-3-карбонової кислоти, і
[3-(2-амінотіазол-4-іл)феніл]амід 2-
фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
{4-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-
іл)етил]тіазол-2-іл}амід 2-фенілпіримідин-5-
карбонової кислоти,
[2-(піролідин-1-сульфоніл)етил]амід 2-(3-
фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
трет-бутиловий ефір [3-[(2-(3-фторфеніл)-4-
метилпіримідин-5-карбоніл] аміно} ме-

тил)бензил]карбамінової кислоти,
 3-[(піридин-2-ілметил)сульфамойл]бензиламід
 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-(3-гідрокси-2,2-
 диметилпропілсульфамойл)бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-(2-гідрокси-2-
 метилпропілсульфамойл)бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-[(тетрагідрофуран-4-
 ілметил)сульфамойл]бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-(4-гідроксибутилсульфамойл)бензиламід 2-
 (3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-[2-(2-
 гідроксіетокси)етилсульфамойл]бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-[(тетрагідрофуран-2-
 ілметил)сульфамойл]бензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 3-ізобутилсульфамойлбензиламід 2-(3-
 фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 (5-ізопропілсульфамойлпіридин-3-ілметил)амід
 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 (5-метилсульфамойлпіридин-3-ілметил)амід 2-
 (3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 (2-метилсульфамойлпіридин-4-ілметил)амід 2-
 (3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
 (2-метилсульфамойлпіридин-4-ілметил)амід 2-
 (3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кис-
 лоти, або
 (5-ізопропілсульфамойлпіридин-3-ілметил)амід
 2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової
 кислоти,
 або гідрат, сольват або його N-оксид, або її
 фармацевтично прийнятна сіль.

У сферу даного винаходу також входить фар-
 мацевтична композиція, що містить фармацевтич-
 но ефективну кількість сполуки, яка складає пред-
 мет даного винаходу, в суміші з фармацевтично
 прийнятним носієм.

Сполуки даного винаходу є інгібіторами PGDS
 і, таким чином, корисні для лікування алергічних
 і/або запальних розладів, зокрема таких розладів,
 як алергічний риніт, астма і/або хронічне обструк-
 тивне захворювання легень (ХОЗЛ).

Отже, ще один аспект винаходу, що описуєть-
 ся тут, направлений на спосіб лікування пацієнта,
 що страждає на алергічний риніт і/або астму, за
 допомогою введення пацієнту фармацевтично
 ефективної кількості сполуки формули (I).

Розуміється, що термін "лікування" розповсю-
 джується як на профілактичну терапію для інгібу-
 вання PGDS, так і на лікування відомих гострих
 або хронічних або фізіологічних захворювань, по-
 в'язаних з PGDS, з тим щоб вилікувати пацієнта,
 що страждає на вказані захворювання, або поліп-
 шити фізіологічний стан, пов'язаний з ними. Фізіо-
 логічні стани, що обговорюються тут, включають
 деякі, але не всі, можливі клінічні ситуації, в яких
 доречно лікування алергічного риніта і/або астма.
 Фахівцям, що практикують в даній галузі, добре
 відомі обставини, що вимагають лікування.

На практиці сполуки, що складають предмет
 даного винаходу, можуть вводитися у вигляді фа-

рмацевтично прийнятних лікарських форм людині і
 іншим ссавцям за допомогою місцевого або сис-
 темного застосування, в тому числі перорального,
 інгальційного, ректального, назального, букально-
 го, сублінгвального, вагінального, кишкового, па-
 рентерального (в тому числі підшкірного, внутріш-
 ньом'язового, внутрішньовенного,
 внутрішньошкірного, інтратекального та епідурал-
 ьного), інтрацистерального і внутрішньочере-
 винного. Потрібно брати до уваги, що конкретний
 спосіб введення можна варіювати, наприклад, за-
 лежно від фізіологічного стану пацієнта.

«Фармацевтично прийнятними лікарськими
 формами» називаються лікарські форми сполуки,
 що складає предмет даного винаходу, які включа-
 ють, наприклад, таблетки, драже, порошки, елік-
 сири, сиропи, рідкі склади, в тому числі суспензії,
 спреї, інгалянти, таблетки, коржіки, емульсії, роз-
 чини, гранули, капсули і супозиторії, також рідкі
 склади для ін'єкцій, в тому числі ліпосомні препа-
 рати. Загальний опис методів і складів можна
 знайти в останньому виданні Remington's
 Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.,
 Easton, PA.

Особливим аспектом даного винаходу є спо-
 лука, що складає предмет даного винаходу, яка
 повинна вводитися у формі фармацевтичної ком-
 позиції.

Фармацевтично прийнятні носії мають в своє-
 му складі щонайменше один з компонентів, якими
 можуть бути фармацевтично прийнятні носії, роз-
 ріджувачі, оболонки, ад'юванти, ексципієнти, або
 середовища, такі як консерванти, наповнювачі,
 розпушувачі, змочувальні речовини, емульгатори,
 стабілізатори емульсії, суспендувальні речовини,
 ізотонічні речовини, підсолоджувачі, смакові доба-
 вки, ароматизатори, барвники, бактерицидні засо-
 би, протигрибкові засоби, інші терапевтичні речо-
 вини, ковзні речовини, речовини, що уповільнюють
 або прискорюють всмоктування, і дозуючі речови-
 ни, залежно від особливостей способу введення і
 лікарської форми.

Прикладами суспендувальних речовин є еток-
 сільовані ізостеарилові спирти, поліоксєтиленсо-
 рбіт і складний ефір сорбітану, мікрокристалічна
 целюлоза, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-
 агар і трагакант або суміші цих речовин.

Прикладами бактерицидних і протигрибкових
 речовин, що запобігають дію мікроорганізмів, є
 парабени, хлорбутанол, фенол, сорбінова кислота
 і подібні їм речовини.

Прикладами ізотонічних речовин є цукор, хло-
 рид натрію і подібні їм речовини.

Прикладами речовин, що уповільнюють і по-
 довжують всмоктування, є моностеарат алюмінію і
 желатин.

Прикладами речовин, що прискорюють і сти-
 мулюють абсорбцію, є диметилсульфоксид і його
 аналоги.

Прикладами розріджувачів, розчинників, носі-
 їв, солюбілізувальних домішок, емульгаторів і ста-
 білізаторів емульсії є вода, хлороформ, сахароза,
 етанол, ізопропіловий спирт, етиловий ефір вугі-
 льної кислоти, етилацетат, бензиловий спирт, тет-
 рагідрофурфуріловий спирт, бензилбензоат, по-

ліоли, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, гліцерин, поліетиленгліколі, диметилформамід, Tweeno 60, Spano 60, цетостеариловий спирт, міристиловий спирт, гліцерилмоностеарат і лаурилсульфат натрію, складний ефір сорбітану і жирних кислот, рослинні олії (такі як бавовняна олія, арахісова олія, оливкова олія, рицинова олія і кунжутна олія) і ін'єктовані органічні ефіри, такі як етилолеат і йому подібні, або відповідні суміші цих сполук.

Прикладами формотворних наповнювачів є лактоза, молочний цукор, цитрат натрію, карбонат кальцію і дикальційфосфат.

Прикладами розпушувачів є крохмаль, альгінові кислоти і деякі складні силікати.

Прикладами ковзних речовин є стеарат магнію, лаурилсульфат натрію, тальк, а також поліетиленгліколі з високою молекулярною вагою.

Вибір фармацевтично прийнятних носіїв, загалом, визначається відповідно до хімічних властивостей активної сполуки, таких як розчинність, метод застосування і запобіжні засоби, яких необхідно дотримуватися в фармацевтичній практиці.

Фармацевтичні композиції, що складають предмет даного винаходу, придатні для перорального застосування, можуть являти собою окремі одиниці, такі як тверді лікарські форми, такі як капсули, облатки або таблетки, кожна з яких містить певну кількість активного інгредієнта, або такі як порошки або гранули, або рідкі лікарські форми, такі як розчини або суспензії у водному або неводному рідкому середовищі, або рідкі емульсії масла-в-воді або вода-в-маслі. Активний інгредієнт також необов'язково має форму болюсу, електуарію або пасти.

«Тверда лікарська форма» означає лікарську форму сполуки, що складає предмет даного винаходу, у вигляді твердої речовини, наприклад капсули, таблетки, пілюлі, порошки, драже або гранул. У таких твердих лікарських формах сполука, що складає предмет даного винаходу, додана в щонайменше один інертний наповнювач (або носій), що традиційно використовується, наприклад цитрат натрію або дикальційфосфат або (а) наповнювачі або середовища, такі як, наприклад, крохмаль, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і кремнієва кислота, (b) зв'язувальні речовини, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, і полівінілпіролідон, сахароза і аравійська камедь, (c) зволожувальні речовини, такі як, наприклад, гліцерин, (d) розпушувачі, такі як, наприклад, агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або маніоковий крохмаль, альгінова кислота, певні складні силікати і карбонат натрію, (e) розчинювальні наповнювачі, такі як, наприклад, парафін, (f) прискорювачі абсорбції, такі як, наприклад, четвертинні амонієві сполуки, (g) зволожувальні речовини, такі як, наприклад, цетиловий спирт і гліцеринмоностеарат, (h) адсорбенти, такі як, наприклад, каолін або бентоніт, (i) ковзні речовини, такі як, наприклад, тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію, (j) замушувальні компоненти, (k) буферні речовини і агенти, вивільнюючі сполуки, що складають предмет даного винаходу, з відстрочкою, в певній частині кишкового тракту.

Таблетка може бути приготована пресуванням або формуванням і необов'язково має один або декілька допоміжних компонентів. Пресовані таблетки можна отримувати пресуванням у відповідному апараті активного інгредієнта в сипкій формі, такої як порошок або гранули, яка необов'язково змішана зі зв'язувальною речовиною, ковзною речовиною, інертним розріджувачем, консервантом, поверхнево-активною або диспергувальною речовиною. Можуть використовуватися такі ексципієнти, як лактоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, дикальційфосфат і розпушувачі, такі як крохмаль, альгінові кислоти і певні складні силікати, змішані зі мастильними речовинами, такими як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк. Суміш порошкоподібних сполук, змочену інертним рідким розріджувачем, можна формувати на відповідній установці для отримання формованих таблеток. Таблетки необов'язково можуть мати покриття або насічки, а також можуть мати складі що забезпечує повільне або контрольоване виділення вмісту в них активного інгредієнта.

Тверді композиції також можуть використовуватися як наповнювачі в желатинових капсулах з м'яким або твердим наповненням з використанням таких інертних наповнювачів, як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколей з великою молекулярною вагою і подібних їм речовин.

У разі необхідності, а також для більш ефективного розподілу сполуки може бути мікроінкапсульованою в системах повільного або направленного вивільнення, таких як біосумісні, полімерні матриці, які біорозкладаються (наприклад співполімер d,1-лактиду з гліколідом), ліпосоми і мікросфери для підшкірного або внутрішньом'язового ін'єктування методом, званим підшкірною або внутрішньом'язовою ін'єкцією уповільненого всмоктування, що забезпечує повільне вивільнення сполуки(к) протягом 2 тижнів або довше. Сполуки можуть бути стерилізовані, наприклад фільтрацією через фільтр, що затримує бактерії, або додаванням стерилізуючих речовин у формі стерильних твердих композицій, які можуть бути розчинені в стерильній воді або іншому стерильному ін'єктованому середовищі безпосередньо перед застосуванням.

«Рідка лікарська форма» означає форму активної сполуки, яка вводиться пацієнту в рідкій формі, наприклад у вигляді фармацевтично прийнятних емульсій, розчинів, суспензій, сиропів або еліксирів. Крім активної сполуки рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, що зазвичай використовуються у даній галузі, такі як розчинники, солюбілізуювальні речовини і емульгатори.

Водні суспензії можуть містити емульгатори або речовини, що сприяють утворенню суспензії.

Фармацевтичні композиції, придатні для місцевого застосування, - це склади у формі, що допускає місцеве введення пацієнту. Склади можуть мати форму мазей місцевого застосування, бальзамів, порошків, спреїв і інгалянтів, гелів (на водній або спиртовій основі), кремів, що зазвичай використовуються в даній галузі, або бути включеними в матричну основу для застосування як пластиру,

що забезпечує контрольоване вивільнення сполуки через шкірний бар'єр. У формі мазі активні інгредієнти можуть використовуватися з парафіновими або водорозчинними основами. У альтернативному варіанті активні інгредієнти можуть мати форму крему на масляно-водній основі. Склади, призначені для місцевого застосування через очі, являють собою очні краплі, в яких активний інгредієнт розчинений або суспендований у відповідному носії, як правило, водному розчиннику. Склади, призначені для місцевого застосування через слизову оболонку рота, включають таблетки, що мають в своєму складі активний інгредієнт у смаковій добавці, як правило, сахарозі і аравійській камеді або трагаканті; пастилки, що мають в своєму складі активний інгредієнт на інертній основі, такий як желатин і гліцерин, або сахароза і аравійська камедь; іклади для полоскання рота, що мають в своєму складі активний інгредієнт у відповідному рідкому носії.

Масляна фаза емульсійних фармацевтичних композицій може бути отримана звичайним способом з відомих інгредієнтів. Ця фаза необов'язково має в своєму складі тільки емульгатор (також званий емульгувальною речовиною), однак бажано, щоб до неї також входила суміш щонайменше одного емульгатора з жиром або маслом, або емульгатора з жиром і маслом. У конкретному здійсненні винаходу в склад включений гідрофільний емульгатор поряд з ліпофільним емульгатором, який діє як стабілізатор. Емульгатор(и) разом з стабілізатором(ами) або без нього утворюють віск, що емульгується, а разом з диспергованою фазою кремових складів.

При необхідності водна фаза кремової основи може включати, наприклад, не менше 30% ваг./ваг. багатоатомного спирту, тобто спирту з двома або більше гідроксильними групами, наприклад пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, маніт, сорбіт, гліцерин або поліетиленгліколь (в тому числі PEG 400) і їх суміші. Склади для місцевого застосування можуть, якщо треба, мати в своєму складі сполуку, що стимулює всмоктування або проникнення активного інгредієнта через шкіру або інші пошкоджені зони.

Вибір відповідних масел або жирів для використання в складі залежить від властивостей, які необхідно отримати. Бажано, щоб крем був особливо нежирним, що не залишає плям і продуктом, що змивається, придатної консистенції, що не допускає витікання з тубиків або інших ємностей. Можуть використовуватися лінійні і розгалужені одно- і двоосновні алкілові ефіри, такі як діізопропілмірістат, децилолеат, ізопропілпальмітат, бутилстеарат, 2-етилгексилпальмітат або суміш складного ефіру з розгалуженим ланцюгом, відома як Crodamol CAP. Вони можуть використовуватися окремо або в сумішах, залежно від бажаних властивостей. Як альтернатива можуть використовуватися ліпіди з високою температурою плавлення, такі як білий м'який парафін, і/або рідкий парафін, або інші мінеральні масла.

Фармацевтичними композиціями для ректального або вагінального введення називаютьсяклади, форма яких допускає ректальне або вагі-

нальне введення пацієнту, і які містять щонайменше одну сполуку, що складає предмет даного винаходу. Супозиторії являють собою одну з форм таких складів, яку можна отримати змішуванням сполук, що складають предмет даного винаходу, з відповідними не подразнювальними середовищами або носіями, наприклад олія какао, поліетиленгліколь або воскова основа супозиторію, які знаходяться в твердому стані при звичайних температурах, але стають рідкими при температурі тіла і тому плавляться при ректальному або вагінальному введенні і вивільняють активний інгредієнт.

Фармацевтичніклади, що вводяться за допомогою ін'єкції, можуть вводитися внутрішньом'язово, внутрішньовенно, внутрішньочеревинно і/або підшкірно. Склади, що складають предмет даного винаходу, готують в рідких розчинах, зокрема в фізіологічно сумісних буферах, таких як розчин Ханка або розчин Рінгера. Крім того,клади можуть бути приготовані в твердій формі і повторно розчинені або суспендовані безпосередньо перед застосуванням. Можливі також ліофілізовані форми. Склади є стерильними і включають емульсії, суспензії, водні і неводні розчини для ін'єкцій, які можуть містити суспендувальні речовини, загущувачі і антиоксиданти, буфери, бактеріостати і домішки, що роблять склад ізотонічним, і мати правильно підібраний рівень рН, що відповідає показнику крові пацієнта, якому буде вводитися препарат.

Фармацевтичними композиціями, що складають предмет даного винаходу, придатними для назального або інгаляційного введення, називаютьсяклади, форма яких придатна для введення пацієнту назально або інгаляційно. Склад може містити носій у формі порошку з розміром частинок, наприклад, в діапазоні від 1 до 500 мікрон (в тому числі з розмірами частинок в діапазоні від 20 до 500 мікрон з кроком 5 мікрон, тобто з розмірами 30 мікрон, 35 мікрон і т.д.). До відповідних складів з рідким носієм для застосування, наприклад, як спрею або крапель для носа, відносяться водні або масляні розчини активного інгредієнта. Склади, придатні для аерозольного введення, можуть бути отримані відповідно до традиційних методів і вводитися з іншими терапевтичними речовинами. Для проведення інгаляційної терапії можуть використовуватися дозуючі інгалятори або будь-які сухі порошкові інгалятори, такі як Eclipse, Spinhaler® або Ultrahaler®, згідно з описом в патентній заявці WO 2004/026380 і в патенті США № 5176132.

Дане дозування активного інгредієнта(ів) в складах, що складають предмет даного винаходу, можна варіювати з метою отримання кількості активного інгредієнта(ів), ефективного для отримання бажаного терапевтичного ефекту для певного складу і методу його введення пацієнту. Тому дозування, вибіране для кожного пацієнта, залежить від множини чинників, таких як бажаний терапевтичний ефект, спосіб введення, бажана тривалість лікування, етіологія і тяжкість захворювання, стан пацієнта, вага, стать, дієта і вік, тип і активність кожного активного інгредієнта, швидкості абсорбції, метаболізм і/або виділення і інших чинників.

Повна денна доза сполуки, що складає пред-

мет даного винаходу, що вводиться пацієнту у вигляді однієї або декількох доз, може складати, наприклад, від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг/кг ваги тіла на день, зокрема, від 0,01 до 10 мг/кг/день. Наприклад, для дорослого дози, як правило, складають від приблизно 0,01 до приблизно 100, зокрема, від приблизно 0,01 до приблизно 10, мг/кг ваги тіла на день при інгаляції, від приблизно 0,01 до приблизно 100, зокрема, від 0,1 до 70, бажано від 0,5 до 10, мг/кг ваги тіла на день при пероральному введенні, і від приблизно 0,01 до приблизно 50, зокрема, від 0,01 до 10 мг/кг ваги тіла на день при внутрішньовенному введенні. Процентний вміст активного інгредієнта може бути різним, але він повинен забезпечувати отримання оптимального дозування. Лікарські форми необов'язково містять кількості або дольні одиниці дози, що дозволяють отримати бажану денну дозу. Очевидно, що можливе майже одночасне введення декількох стандартних доз. Введення доз може бути настільки частим, наскільки необхідне для досягнення бажаного терапевтичного ефекту. Деякі пацієнти можуть швидко реагувати на великі або менші дози, і для них може виявитися адекватною більш низька підтримуюча доза. Для інших пацієнтів може бути потрібне тривале лікування з інтенсивністю від 1 до 4 доз на день відповідно до фізіологічних потреб кожного пацієнта. Само собою зрозуміло, для інших пацієнтів може бути потрібним не більше однієї або двох доз на день.

Стандартні дози складів можуть бути отримані будь-яким з традиційно використовуваних методів у фармацевтиці. Такі методи включають стадію зв'язування фармацевтично активного інгредієнта з носієм, що складається з одного або декількох допоміжних інгредієнтів. Як правило, склади отримують однорідним і неповоротним зв'язуванням активного інгредієнта з рідкими носіями, або дрібнозернистими твердими носіями, або обома, з

подальшим формуванням продукту, якщо це необхідно.

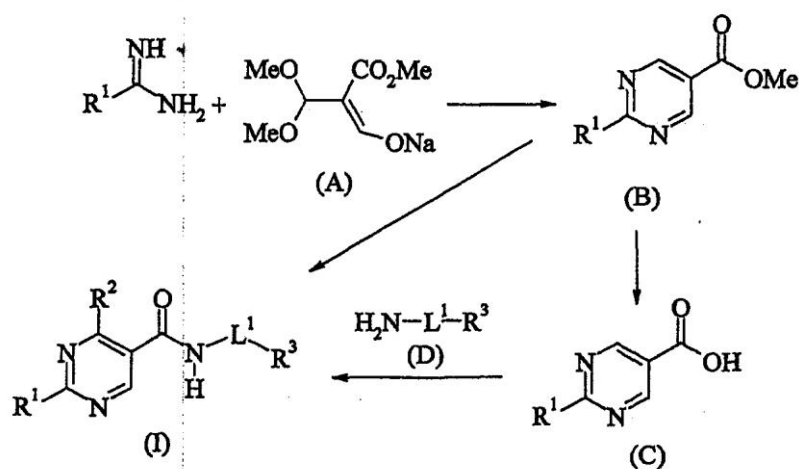
Склади можуть бути в упаковках по одній дозі або по декілька доз, наприклад в запаяних ампулах і пляшечках з еластичними пробками, і можуть зберігатися в ліофілізованому стані, що вимагає тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад води для ін'єкцій, безпосередньо перед застосуванням. Індивідуальні розчини для ін'єкцій і суспензії можуть бути приготовані зі стерильних порошків, гранул або таблеток описаних вище типів.

Сполуки, що складають предмет даного винаходу, можуть бути отримані за допомогою застосування або адаптації відомих методів, під якими розуміють методи, що використовувалися раніше або описані в літературі, наприклад, описані R.C. Larock in *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989.

У описаних нижче реакціях може виникати необхідність захистити реакційні функціональні групи, наприклад гідроксильні, аміно-, іміно-, тіо- або карбоксильні групи, щоб уникнути їх небажаної участі в реакціях у випадках, коли вони повинні залишитися в кінцевому продукті. Звичайні захисні групи можуть використовуватися відповідно до загальноприйнятої практики, наприклад див. T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999.

Сполука формули (I), де R^2 являє собою водень, може бути отримана, як показано на схемі I нижче, внаслідок реакції амідинової сполуки, в якій R^1 відповідає наведеному тут визначенню, з реагентом формули (A) з утворенням сполуки формули (B), яка безпосередньо або через продукт гідролізу формули (C) приєднується до аміну формули (D), де L^1 і R^3 відповідають наведеному тут визначенню.

Схема I



R^2 = водень

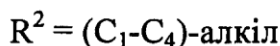
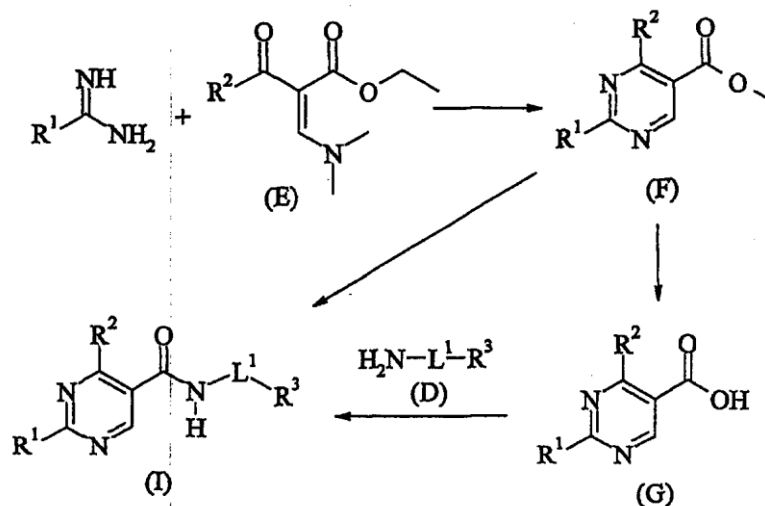
Сполука формули (I), де R^2 являє собою (C₁-C₄)-алкіл, може бути отримана, як показано на

схемі II нижче, внаслідок реакції амідинової сполуки, в якій R^1 відповідає наведеному тут визначенню.

ню, з реагентом формули (Е), з утворенням сполуки формули (F), яка безпосередньо або через продукт гідролізу формули (G) приєднується до аміну

формули (D), де L^1 і R^3 відповідають наведеному тут визначенню.

Схема II



Сполуки, що складають предмет даного винаходу, також можуть бути отримані перетворенням одних сполук, що складають предмет даного винаходу, на інші.

Потрібно вказати, що сполуки, які складають предмет даного винаходу, можуть містити асиметричні центри. Ці асиметричні центри можуть незалежно бути або в R- або в S-конфігурації. Для фахівця в галузі очевидно, що певні сполуки, що складають предмет даного винаходу, можуть також виявляти геометричну ізомерію. Потрібно розуміти, що даний винахід розповсюджується на окремі геометричні ізомери і стереоізомери і їх суміші, в тому числі рацемічні суміші сполук з наведеною вище формулою (I). Такі ізомери можна виділити з їх сумішей за допомогою відомих методів або їх модифікацій, наприклад хроматографічних методів або методів перекристалізації, або отримати окремо з відповідних ізомерів проміжних сполук.

Сполуки винаходу, методи їх отримання, а також їх біологічна активність будуть більш очевидні з аналізу наступних прикладів, які наводяться виключно як ілюстрація і не повинні розглядатися як такі, що обмежують обсяг винаходу. Сполуки даного винаходу ідентифікуються, наприклад, за допомогою наступних аналітичних методів.

Мас-спектри (МС) записували на мас-спектрометрі Micromass LCT. Метод заснований на позитивній іонізації електророзпиленням і скануванні маси m/z від 100 до 1000.

Спектри ядерного магнітного резонансу (1H ЯМР) 300 МГц 1H записують при кімнатній температурі на спектрометрі Varian Mercury (300 МГц) з 5 мм датчиком ASW. У 1H ЯМР хімічні зсуви (δ) вказані в мільйонних частках (м.ч.) відносно тетраметилсилану (TMS) як внутрішній стандарт.

У наведених далі прикладах і описах синтезу,

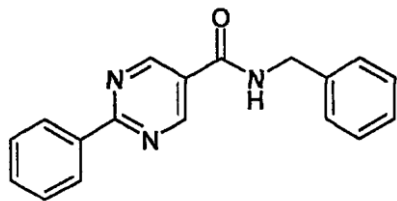
а також в іншій частині заявки, використовувани терміни мають наступні значення: «кг» - кілограми, «г» - грами, «мг» - міліграми, «мкг» - мікрограми, «моль» - молі, «ммоль» - мілімолі, «М» - молі на літр, «мМ» - мілімолі на літр, «мкМ» - мікомолі на літр, «нМ» - наномолі на літр, «л» - літри, «мл» - мілілітри, «мкл» - мікролітри, «°C» - градуси Цельсія, «т. пл.» - точка плавлення, «т. кип.» - точка кипіння, «мм рт. ст.» - тиск в міліметрах ртутного стовпчика, «см» - сантиметри, «нм» - нанометри, «абс.» - абсолютний, «конц.» - концентрований, «с» - концентрація в г/мл, «к.т.» - кімнатна температура, «ТШХ» - тонкошарова хроматографія, «ВЕРХ» - високоефективна рідинна хроматографія, «fс/ч» - внутрішньочеревинно, «в/в» - внутрішньовенно, «с» - синглет, «д» - дублет, «т» - триплет, «кв» - кватет, «м» - мультиплет, «дд» - дублет дублетів, «уш.» - уширений, «РХ» - рідинний хроматографія, «МС» - мас-спектрометрія, «ESI/MS» - іонізація в електроспрей/мас-спектрометрія, «R_T» - час утримування, «М» - молекулярний іон, «фунтів на кв. дюйм» - фунтів на квадратний дюйм, «ДМСО» - диметил сульфоксид, «ДМФ» - N,N-диметилформамід, «ДХМ» - дихлорметан, «HCl» - соляна кислота, «SPA» - SPA-аналіз (сцинтиляційний аналіз з використанням молекулярно імпринтованих полімерів), «EtOAc» - етилацетат, «PBS» - фосфатний буферний фізіологічний розчин, «ІЮПАК» - Міжнародний союз теоретичної і прикладної хімії, «МГц» - мегагерц, «MeOH» - метанол, «N» - нормальність, «ТГФ» - тетрагідрофуран, «хв» - хвилина(и), «N₂» - газоподібний азот, «MeCN» або «CH₃CN» - ацетонітрил, «Et₂O» - етиловий ефір, «ТФО» - трифтороцтова кислота, «~» - приблизно, «MgSO₄» - сульфат магнію, «Na₂SO₄» - сульфат натрію, «NaHCO₃» - бікарбонат натрію, «Na₂CO₃» - карбонат натрію, «MCPBA» - 3-хлоропероксибензойна кислота,

«NMP» - N-метилпіролідон, «PS-DCC» - дициклогексилкарбодіїмід на полімерному носії, «LiOH» - гідроксид літію, «PS-трисамін» - трисамін на полімерному носії, «PGH2» - простагландин H2, «PGD2» - простагландин D2; «PGE2» - простагландин E2, «hPGDS» - гематопоетична PGD2 синтаза, «GSH» - глутатіон (відновлений), «ІФА» - імуноферментний аналіз, «KH₂PO₄» - дигідрофосфат калію, «K₂HPO₄» - гідрофосфат калію, «FeCl₂» - хлорид заліза (II), «MOX» - метоксиламін; «EtOH» - етанол.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1

Бензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Стадія 1: Тригорлу круглодонну колбу з магнітною мішалкою і зворотним холодильником об'ємом 250 мл продувають N₂. У колбу послідовно додають метил-3,3-диметоксипропіонат (5,22 г, 35,3 ммоль), безводний 1,2-диметоксигетан (25 мл), безводний метилформіат (5 мл), 60% гідрид натрію (1,7 г, 42,5 ммоль), і суміш нагрівають до 40-50°C до припинення виділення газоподібного водню. Реакційну суміш охолоджують на водній бані з льодом і повільно дають нагрітися до кімнатної температури протягом ночі при перемішуванні. Додають безводний ефір (25 мл), і отриману суспензію фільтрують під N₂, промивають безводним ефіром (10 мл) і сушать під вакуумом протягом 2 годин, щоб отримати натрієву сіль метилового ефіру 2-диметоксиметил-3-гідроксіакрилової кислоти (3,51 г, 50%) у вигляді порошку. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 3,33 (с, 6H), 3,60 (с, 3H), 5,31 (с, 1H), 8,89 (с, 1H). (див.: P. Zhichkin, D.J. Fairfax, S.A. Eisenbeis, Synthesis, 2002, 720-722.)

Стадія 2: До розчину гідрату бензамідингідрохлориду (2 ммоль) в безводному ДМФ (4 мл) додають натрієву сіль метилового ефіру 2-диметоксиметил-3-гідроксіакрилової кислоти (0,46 г, 2,32 ммоль), і реакційну суміш нагрівають при 100°C під N₂ протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають воду (15 мл). Після додання води відразу спостерігають осадження продукту. Тверду фазу збирають фільтруванням, промивають водою (2,5 мл) і сушать під вакуумом, щоб отримати метиловий ефір 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти (0,32 г, 74%). (див.: P. Zhichkin, D.J. Fairfax, S.A. Eisenbeis, Synthesis, 2002, 720-722.)

Стадія 3: Розчин метилового ефіру 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти (3,15 г) і LiOH (0,71 г) в суміші MeOH, ТГФ і води (1:1:1 за об'ємом, 120 мл) перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. MeOH і ТГФ відганяють, щоб отримати водний розчин. Водний розчин підкисляють 5% соляною кислотою, щоб скорегувати pH в межах між 2,5 і 3. Осад фільтрують і проми-

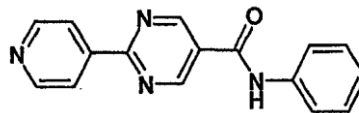
вають водою, сушать під вакуумом, щоб отримати 2,94 г (~100%) 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді порошку. МС: 201 (M+H).

Стадія 4: Суміш 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти (80 мг), 1-гідроксибензотриазолу (92 мг) і карбодіїмиду на полімерному носії (640 мг, 1,25 ммоль/г) в 8 мл ДХМ перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і додають бензиламін (43 мг). Після струшування при кімнатній температурі протягом 1,5 днів додають PS-трисамін (295 мг, 4,08 ммоль/г). Суміш постійно струшують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Осад фільтрують і промивають ДХМ. Фільтрат концентрують, щоб отримати бензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти (98 мг, 85%) у вигляді твердої речовини. МС: 290 (M+H); ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,17 (с, 2H), 8,50 (д, 2H), 7,52-7,55 (м, 3H), 7,36-7,40 (м, 5H), 6,54 (уширений, H), 4,69-4,71 (д, 2H); IC₅₀ = 10 nM.

Приклад 2

Феніламід

2-піридин-4-ілпіримідин-5-карбонової кислоти



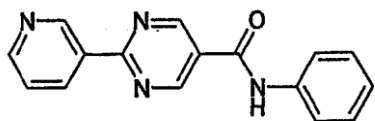
Стадія 1. До розчину ізонікотинамідінгідрохлориду (1 г, 6,35 ммоль) в безводному ДМФ (12 мл) додають натрієву сіль метилового ефіру 2-диметоксиметил-3-гідроксіакрилової кислоти (1,46 г, 7,36 ммоль), і реакційну суміш нагрівають при 100°C в атмосфері азоту протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають воду (48 мл). Осад збирають фільтруванням, промивають водою і сушать під вакуумом, щоб отримати метиловий ефір 2-піридин-4-ілпіримідин-5-карбонової кислоти (1,2 г, 88%). МС: 216 (M+H); ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 4,00 (с, 3H), 8,44 (д, 2H), 8,73 (д, 2H), 9,38 (с, 2H).

Стадія 2. Розчин метилового ефіру 2-піридин-4-ілпіримідин-5-карбонової кислоти (1,11 г, 5,18 ммоль) і водний LiOH (1M, 5,18 мл) в MeOH (7,25 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. MeOH видаляють під вакуумом і водний розчин обробляють 3N HCl, щоб скорегувати pH в межах між 2 і 3. Осад фільтрують і промивають водою, сушать під вакуумом, щоб отримати 2-піридин-4-ілпіримідин-5-карбонову кислоту (1 г, 96%) у вигляді твердої речовини. МС: 202 (M+H).

Стадія 3. Суміш 2-піридин-4-ілпіримідин-5-карбонової кислоти (100 мг, 0,5 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (76,1 мг, 0,56 ммоль) і PS-DCC (539 мг, 1,25 ммоль/г, 0,66 ммоль) в ДМФ (8 мл) струшують при кімнатній температурі протягом 15 хв і додають анілін (31 мг, 0,33 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 18 годин додають PS-трисамін (398 мг, 3,75 ммоль/г, 1,49 ммоль), і суміш постійно струшують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Осад фільтрують і промивають ДХМ. Фільтрат концентрують, щоб отримати феніламід 2-піридин-4-ілпіримідин-5-карбонової кислоти (15 мг, 16%) у вигляді твердої речовини. МС: 277 (M+H).

Приклад 3
Феніламід
карбонової кислоти

2-піридин-3-ілпіримідин-5-



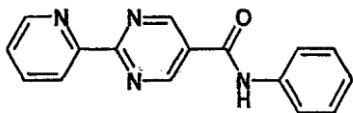
Стадія 1. До розчину нікотинамідингідрохлориду (1 г, 6,35 ммоль) в безводному ДМФ (12 мл) додають натрієву сіль метилового ефіру 2-диметоксиметил-3-гідроксіакрилової кислоти (1,46 г, 7,36 ммоль), і реакційну суміш нагрівають при 100°C в атмосфері азоту протягом 3 годин. Після цього реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають воду (48 мл). Осад збирають фільтруванням, промивають водою і сушать під вакуумом, щоб отримати метиловий ефір 2-піридин-3-ілпіримідин-5-карбонової кислоти (0,7 г, 51%). МС: 216 (M+H).

Стадія 2. Розчин метилового ефіру 2-піридин-3-ілпіримідин-5-карбонової кислоти (0,73 г, 3,32 ммоль) і 1М водного LiOH (3,32 мл) в MeOH (5 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. MeOH видаляють під вакуумом і водний розчин обробляють 3н HCl, щоб скорегувати pH в межах між 2 і 3. Осад фільтрують і промивають водою, сушать під вакуумом, щоб отримати 2-піридин-3-ілпіримідин-5-карбонову кислоту (0,2 г, 30%) у вигляді твердої речовини. МС: 202 (M+H).

Стадія 3. Суміш 2-піридин-3-ілпіримідин-5-карбонової кислоти (110 мг, 0,55 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (83,5 мг, 0,62 ммоль) і PS-DCC (568 мг, 1,28 ммоль/г, 0,73 ммоль) в ДМФ (8 мл) струшують при кімнатній температурі протягом 15 хв і додають анілін (34 мг, 0,36 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 18 годин додають PS-трисамін (436 мг, 3,75 ммоль/г, 1,64 ммоль), і суміш постійно струшують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Осад фільтрують і промивають ДХМ. Фільтрат концентрують, щоб отримати феніламід 2-піридин-3-ілпіримідин-5-карбонової кислоти (41,2 мг, 41%) у вигляді твердої речовини. МС: 277 (M+H).

Приклад 4
Феніламід
карбонової кислоти

2-піридин-2-ілпіримідин-5-



Суміш 2-піридин-2-ілпіримідин-5-карбонової кислоти (100 мг, 0,5 ммоль, отримана загальним методом, описаним в прикладі 2, стадії 1 і 2), 1-гідроксибензотриазол (76,1 мг, 0,56 ммоль) і PS-DCC (518 мг, 1,28 ммоль/г, 0,66 ммоль) в 8 мл ДМФ струшують при кімнатній температурі протягом 15 хв і додають анілін (31 мг, 0,33 ммоль). Після струшування при кімнатній температурі протягом 18 годин додають PS-трисамін (400 мг, 3,75 ммоль/г, 1,5 ммоль), і суміш постійно струшують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Осад фільтрують і промивають ДХМ. Фільтрат концент-

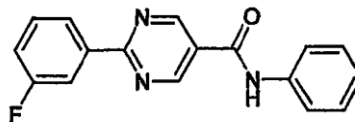
рують, щоб отримати феніламід 2-піридин-2-ілпіримідин-5-карбонової кислоти (21 мг, 23%) у вигляді твердої речовини. МС: 277 (M+H).

Приклад 5

Феніламід

карбонової кислоти

2-(3-фторфеніл)піримідин-5-



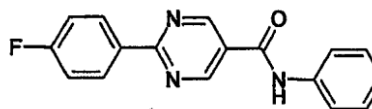
Суміш 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (107 мг, 0,49 ммоль, отримана загальним методом, описаним в прикладі 2, стадії 1 і 2), 1-гідроксибензотриазол (75 мг, 0,56 ммоль) і PS-DCC (511 мг, 1,28 ммоль/г, 0,65 ммоль) в ДМФ (8 мл) струшують при кімнатній температурі протягом 15 хв. Додають анілін (30,4 мг, 0,33 ммоль). Суміш струшують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додають PS-трисамін (392 мг, 3,75 ммоль/г, 1,47 ммоль), і суміш постійно струшують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Осад фільтрують і промивають EtOAc. Фільтрат концентрують, щоб отримати феніламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини з кількісним виходом. МС: 294 (M+H).

Приклад 6

Феніламід

карбонової кислоти

2-(4-фторфеніл)піримідин-5-



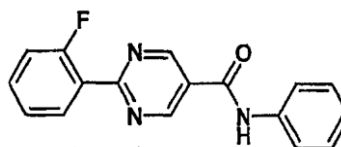
Суміш 2-(4-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (107 мг, 0,49 ммоль, отримана загальним методом, описаним в прикладі 2, стадії 1 і 2), 1-гідроксибензотриазол (75 мг, 0,56 ммоль) і PS-DCC (511 мг, 1,28 ммоль/г, 0,65 ммоль) в ДМФ (8 мл) струшують при кімнатній температурі протягом 15 хв. Додають анілін (30,4 мг, 0,33 ммоль). Суміш струшують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додають PS-трисамін (392 мг, 3,75 ммоль/г, 1,47 ммоль), і суміш постійно струшують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Осад фільтрують і промивають EtOAc. Фільтрат концентрують, щоб отримати феніламід 2-(4-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (83,4 мг, 86%) у вигляді твердої речовини. МС: 294 (M+H).

Приклад 7

Феніламід

карбонової кислоти

2-(2-фторфеніл)піримідин-5-

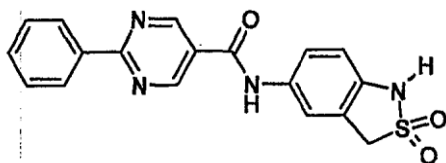


Суміш 2-(2-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (105 мг, 0,48 ммоль, отримана загальним методом, описаним в прикладі 2, стадії 1 і 2), 1-гідроксибензотриазол (74 мг, 0,54 ммоль) і PS-

DCC (501 мг, 1,28 ммоль/г, 0,64 ммоль) в ДМФ (8 мл) струшують при кімнатній температурі протягом 15 хв. Додають анілін (29,9 мг, 0,32 ммоль). Суміш струшують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додають PS-трисамін (385 мг, 3,75 ммоль/г, 1,44 ммоль), і суміш постійно струшують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Осад фільтрують і промивають EtOAc. Фільтрат концентрують, щоб отримати феноламід 2-(2-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (60 мг, 63%) у вигляді твердої речовини. МС: 294 (М+Н).

Приклад 8

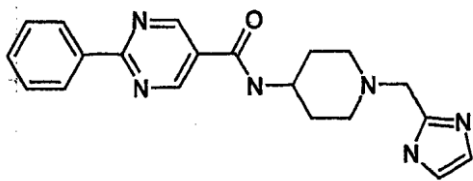
(2,2-Діоксо-2,3-дигідро-1Н-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Суміш 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти (60 мг, 0,3 ммоль), 1-гідроксibenзотриазолу (69 мг, 0,51 ммоль) і PS-DCC (469 мг, 1,21 ммоль/г, 0,6 ммоль) в ДМФ (8 мл) струшують при кімнатній температурі протягом 60 хв. Додають 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1Н-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін (55 мг, 0,3 ммоль). Суміш струшують при кімнатній температурі протягом 2 днів. Додають PS-трисамін (221 мг, 4,08 ммоль/г, 0,9 ммоль), і суміш постійно струшують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Осад фільтрують і промивають MeOH. Фільтрат концентрують, щоб отримати (2,2-діоксо-2,3-дигідро-1Н-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти (57 мг) у вигляді твердої речовини. МС: 367 (М+Н); ¹Н ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 4,58 (с, 2Н), 6,86 (д, Н), 7,53-7,65 (м, 4Н), 7,76 (с, Н), 8,46 (т, 2Н), 9,33 (д, 2Н), 10,41 (уширений, Н), 10,54 (м, Н); IC₅₀=2,5 нМ.

Приклад 9

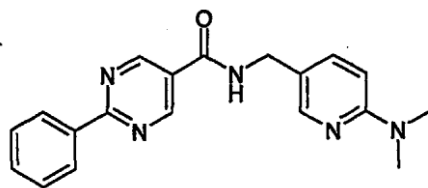
[1-(1Н-імідазол-2-ілметил)піперидин-4-іл]амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1Н-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 1-(1Н-імідазол-2-ілметил)піперидин-4-іламін отримують [1-(1Н-імідазол-2-ілметил)піперидин-4-іл]амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти (74 мг) у вигляді твердої речовини. МС: 363 (М+Н); ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,80-1,89 (м, 2Н), 2,05-2,16 (м, 2Н), 3,21-3,37 (м, 2Н), 3,50-3,60 (м, 2Н), 4,14 (м, Н), 4,66 (с, 2Н), 7,49-7,58 (м, 3Н), 7,80 (с, 2Н), 8,44 (м, 2Н), 8,69 (д, Н), 9,23 (с, 2Н); IC₅₀=2 нМ.

Приклад 10

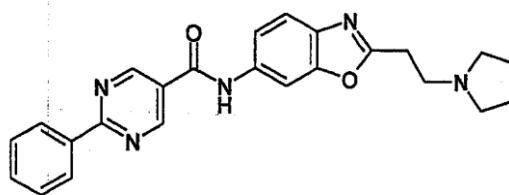
(6-Диметиламінопіридин-3-ілметил)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1Н-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 6-диметиламінопіридин-3-ілметиламін (0,3 ммоль) отримують (6-диметиламінопіридин-3-ілметил)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 334 (М+Н).

Приклад 11

[2-(2-Піролідин-1-ілетил)бензоксазол-6-іл]амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Стадія 1: Розчин 2-метил-6-нітробензоксазолу (30 ммоль), диметилацеталу диметилформаміду (60 ммоль) і піролідину (60 ммоль) в ДМФ (45 мл) перемішують при 100°C протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом. Залишок розчиняють в EtOAc, промивають водою і сольовим розчином, сушать (Na₂SO₄) і фільтрують. Фільтрат концентрують. Залишок промивають охолодженням EtOAc, щоб отримати 6-нітро-2-(2-піролідин-1-ілвініл)бензоксазол у вигляді твердого залишку. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,80-2,25 (уширений, 4Н), 3,10-3,80 (уширений, 4Н), 5,06 (д, Н), 7,44 (д, Н), 7,96 (д, Н), 8,21 (м, 2Н).

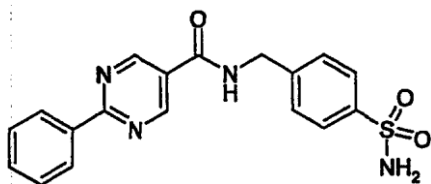
Стадія 2: Розчин 6-нітро-2-(2-піролідин-1-ілвініл)бензоксазолу (8,5 ммоль) і паладій-на-вуглеці (10%) (0,85 ммоль) в етанолі (100 мл) гідрують під тиском 50 фунтів на кв. дюйм при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш фільтрують і фільтрат концентрують під вакуумом, щоб отримати 2-(2-піролідин-1-ілвініл)бензоксазол-6-іламін у формі твердого залишку. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,82 (м, 4Н), 3,2 (уширений, 4Н), 3,65 (уширений, 2Н), 4,92 (д, Н), 6,49 (д, Н), 6,64 (д, Н), 7,19 (д, Н), 7,60 (д, Н).

Стадія 3: До розчину 2-(2-піролідин-1-ілвініл)бензоксазол-6-іламіну (3,2 ммоль) в MeOH (40 мл) додають ціаноборогідрид натрію (6,4 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрують, і залишок розчиняють в ДХМ. Розчин промивають водою і сольовим розчином і сушать (MgSO₄). До розчину додають невелику кількість активованого вугілля і суміш фільтрують. Фільтрат концентрують, щоб отримати 2-(2-піролідин-1-ілетил)бензоксазол-6-іламін у вигляді твердого залишку. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,79 (м, 4Н), 2,61 (м, 4Н), 3,00-3,18 (м, 4Н), 4,78 (уширений, 2Н-Н), 6,68 (кв, Н), 6,80 (д, Н), 7,43 (д, Н).

Стадія 4: Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 2-(2-піролідин-1-ілетил)бензоксазол-6-іламін (0,3 ммоль) отримують [2-(2-піролідин-1-ілетил)бензоксазол-6-іл]амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 414 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,70 (уширений, 4H), 2,44-2,78 (м, 2H), 2,95-3,30 (м, 6H), 7,55-7,75 (м, 5H), 8,27 (с, H), 8,5 (кв, 2H), 8,38 (с, 2H), 10,8 (с, H); IC₅₀=18 nM.

Приклад 12

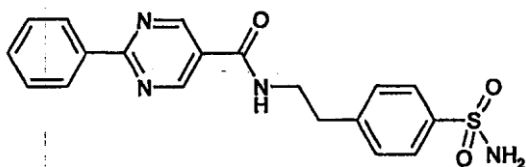
4-Сульфамойлбензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 4-амінометилбензолсульфонамід (0,3 ммоль) отримують 4-сульфамойлбензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 369 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 4,60 (д, 2H), 7,34 (с, 2H), 7,54-7,64 (м, 5H), 7,78 (д, 2H), 8,45 (м, 2H), 9,30 (с, 2H), 9,46 (т, H).

Приклад 13

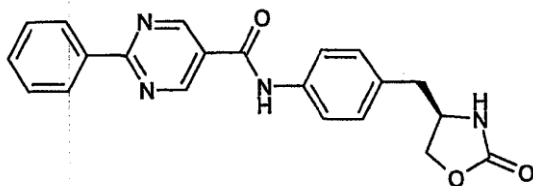
[2-(4-Сульфамойлфеніл)етил] амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 4-(2-аміноетил)бензолсульфонамід (0,3 ммоль) отримують [2-(4-сульфамойлфеніл)етил]амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 383 (M+H).

Приклад 14

[4-(2-Оксо-оксазолідин-4-ілметил)феніл]амід (R)-2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти

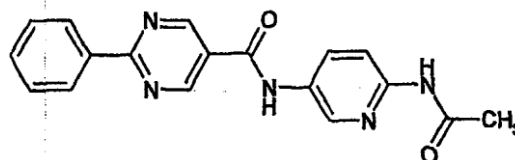


Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 4-(4-амінобензил)оксазолідин-2-он (0,3 ммоль) отримують [4-(2-оксо-оксазолідин-4-ілметил)феніл]амід

(R)-2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 375 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 2,85-2,94 (м, 2H), 4,13-4,24 (м, 2H), 4,36 (м, H), 7,30 (д, 2H), 7,46-7,60 (м, 3H), 7,70 (д, 2H), 8,44-8,56 (м, 2H), 9,23 (д, 2H).

Приклад 15

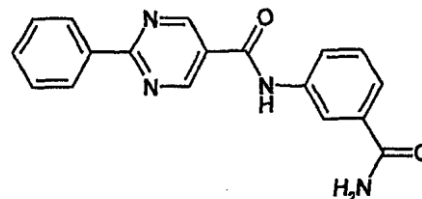
(6-Ацетиламінопіридин-3-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на N-(5-амінопіридин-2-іл)ацетамід (0,3 ммоль) отримують (6-ацетиламінопіридин-3-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 334 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,09 (с, 3H), 7,47-7,66 (м, 3H), 8,09 (с, 2H), 8,40-8,53 (м, 2H), 8,72 (с, H), 9,36 (с, 2H), 10,29 (с, N-H), 10,70 (с, N-H).

Приклад 16

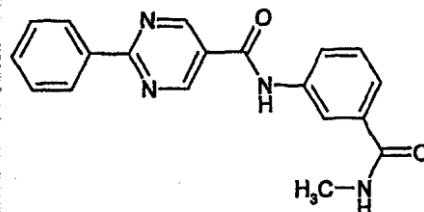
(3-Карбамоїлфеніл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 3-амінобензамід (0,3 ммоль) отримують (3-карбамоїлфеніл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 319 (M+H).

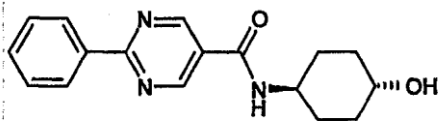
Приклад 17

(3-Метилкарбамоїлфеніл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 3-аміно-N-метилбензамід (0,3 ммоль) отримують (3-метилкарбамоїлфеніл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 333 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,79 (д, 3H), 7,47 (т, H), 7,54-7,65 (м, 3H), 7,96 (д, 2H), 8,23 (с, H), 8,37-8,54 (м, 3H), 9,37 (с, 2H), 10,70 (с, 1H).

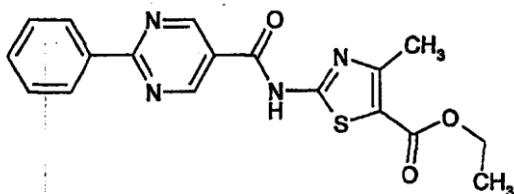
Приклад 18
(4-Гідроксициклогексил)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 4-аміноциклогексанол (0,3 ммоль) отримують (4-гідроксициклогексил)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 298 (М+Н).

Приклад 19

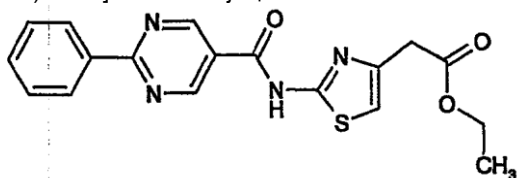
Етиловий ефір 4-метил-2-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]тіазол-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на етиловий ефір 2-аміно-4-метилтіазол-5-карбонової кислоти (0,3 ммоль) отримують етиловий ефір 4-метил-2-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]тіазол-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 369 (М+Н).

Приклад 20

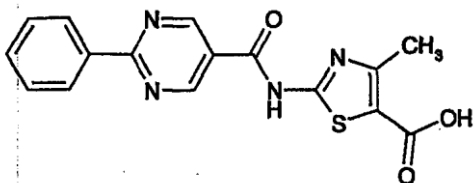
Етиловий ефір (2-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]тіазол-4-іл)оцтової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на етиловий ефір (2-амінотіазол-4-іл)оцтової кислоти (0,3 ммоль) отримують етиловий ефір 2-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]тіазол-4-іл)оцтової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 369 (М+Н).

Приклад 21

4-Метил-2-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]тіазол-5-карбонова кислота

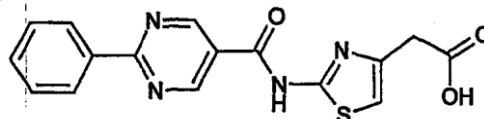


Суміш етилового ефіру 4-метил-2-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]тіазол-5-

карбонової кислоти (0,15 ммоль) і 10% водного розчину NaOH (4 мл) в ТГФ (10 мл) перемішують при 60°C протягом 18 годин. ТГФ упарюють і залишок підкислюють 5% соляною кислотою до pH ~2,0-2,5. Осад фільтрують і сушать, щоб отримати 4-метил-2-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]тіазол-5-карбонову кислоту у вигляді твердої речовини. МС: 341 (М+Н).

Приклад 22

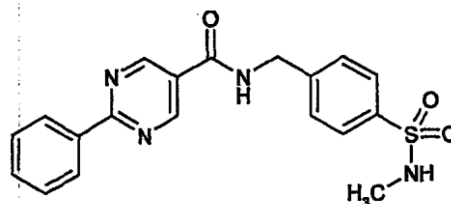
{2-[(2-Фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]тіазол-4-іл}оцтова кислота



Методами, аналогічними описаним в прикладі 21, але замінюючи етиловий ефір 4-метил-2-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]тіазол-5-карбонової кислоти на етиловий ефір {2-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]тіазол-4-іл} оцтової кислоти отримують {2-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]тіазол-4-іл}оцтову кислоту у вигляді твердої речовини. МС: 341 (М+Н).

Приклад 23

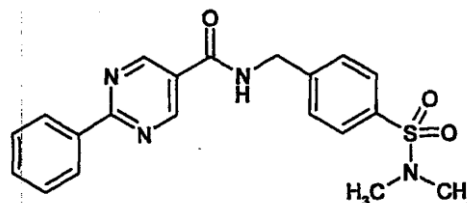
4-Метилсульфамойлбензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на гідрохлорид 3-амінометил-N-метилбензолсульфонаміду (1,5 ммоль) отримують 4-метилсульфамойлбензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 383 (М+Н); ¹Н ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 3,36 (с, 3Н), 4,51 (с, 2Н), 7,48-7,57 (м, 3Н), 7,59 (д, 2Н), 7,84 (д, 2Н), 8,50 (м, 2Н), 9,25 (с, 2Н).

Приклад 24

4-Диметилсульфамойлбензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти

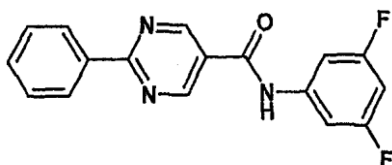


Суміш сульфамойлбензаміду 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти (приклад 12, 0,3 ммоль), йодметану (0,3 ммоль) і карбонату калію (0,9 ммоль) в ДМФ (8 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш концентрують під вакуумом, і залишок розчиняють в EtOAc (30 мл). Отриманий розчин промивають водою, сольовим розчином, сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують. Залишок очищують ко-

лонковою хроматографією, елюючи 5-10% EtOAc в ДХМ, щоб отримати 4-диметилсульфамойлбензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 397 (M+H); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 2,70 (с, 6H), 4,74 (с, 2H), 7,46-7,57 (м, 3H), 7,65 (д, 2H), 7,77 (д, 2H), 8,43-8,56 (м, 2H), 9,25 (с, 2H).

Приклад 25

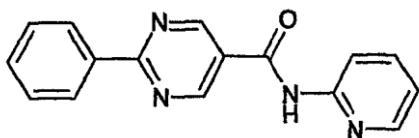
(3,5-Дифторфеніл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 3,5-дифторанілін (0,3 ммоль) отримують (3,5-дифторфеніл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 312 (M+H).

Приклад 26

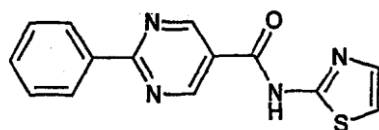
Піридин-2-іламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 2-амінопіридин (0,3 ммоль) отримують піридин-2-іламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 277 (M+H).

Приклад 27

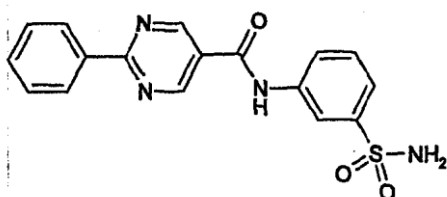
Тіазол-2-іламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 2-амінотіазол (0,3 ммоль) отримують тіазол-2-іламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 283 (M+H).

Приклад 28

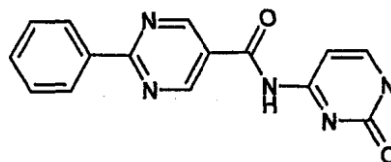
(3-Сульфамойлфеніл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 3-амінобензолсульфонамід (0,3 ммоль) отримують (3-сульфамойлфеніл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 355 (M+H).

Приклад 29

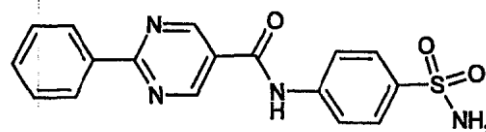
(2-Оксо-1,2-дигідропіримідин-4-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 4-аміно-1H-піридин-2-он (0,3 ммоль) отримують (2-оксо-1,2-дигідропіримідин-4-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 294 (M+H); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,17 (ушир.с, N-H), 7,47-7,68 (м, 4H), 7,90 (д, H), 8,46 (д, 2H), 9,35 (с, 2H), 11,65 (ушир.с, N-H); $\text{IC}_{50}=15 \text{ nM}$.

Приклад 30

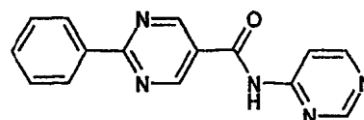
(4-Сульфамойлфеніл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 4-амінобензолсульфонамід (0,3 ммоль) отримують (4-сульфамойлфеніл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 355 (M+H). $\text{IC}_{50}=5 \text{ nM}$.

Приклад 31

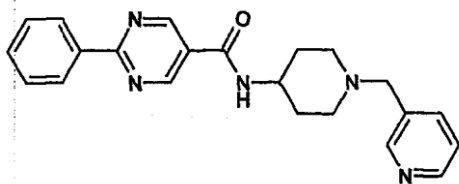
Піримідин-4-іламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 4-амінопіридин (0,3 ммоль) отримують піридин-4-іламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 278 (M+H).

Приклад 32

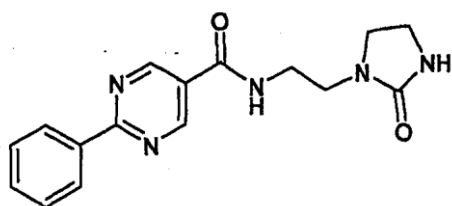
(1-Піридин-3-ілметилпіперидин-4-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1Н-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 1-піридин-3-ілметилпіперидин-4-іламін (0,3 ммоль) отримують (1-піридин-3-ілметилпіперидин-4-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 374 (М+Н).

Приклад 33

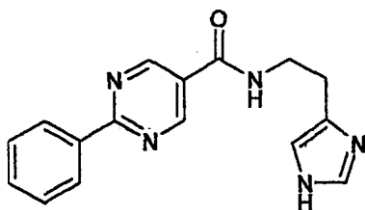
[2-(2-Оксоімідазолідин-1-іл)етил]амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти 2-



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1Н-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 1-(2-аміноетил)імідазолідин-2-он (0,3 ммоль) отримують [2-(2-оксоімідазолідин-1-іл)етил]амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 312 (М+Н); ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 3,47-3,58 (м, 4Н), 4,60-4,73 (м, 4Н), 4,52 (с, N-H), 7,46-7,57 (м, 3Н), 8,02 (ушир.с, N-H), 8,53 (м, 2Н), 9,24 (с, 2Н); IC₅₀=32 нМ.

Приклад 34

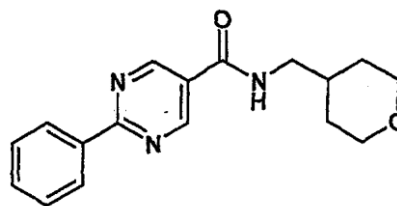
[2-(1Н-Імідазол-4-іл)етил]амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти 2-



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1Н-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 2-(1Н-імідазол-4-іл)етиламін (0,3 ммоль) отримують [2-(1Н-імідазол-4-іл)етил]амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини; МС: 294 (М+Н); 1050=35 нМ.

Приклад 35

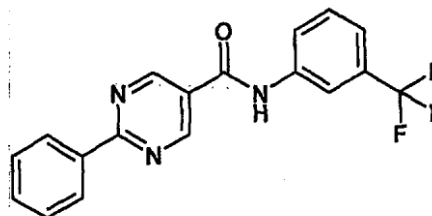
(Тетрагідропіран-4-ілметил)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти 2-



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1Н-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на (тетрагідропіран-4-іл)метиламін (0,3 ммоль) отримують (тетрагідропіран-4-ілметил)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 298 (М+Н).

Приклад 36

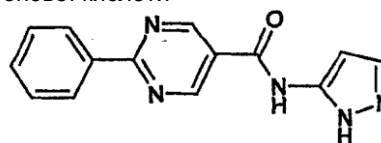
(3-Трифторметилфеніл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1Н-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 3-трифторметиланілін (0,3 ммоль) отримують (3-трифторметилфеніл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 344 (М+Н).

Приклад 37

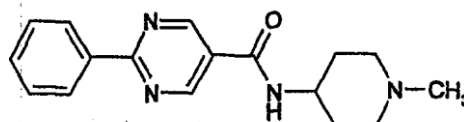
(2Н-Піразол-3-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1Н-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 2Н-піразол-3-іламін (0,3 ммоль) отримують (2Н-піразол-3-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 266 (М+Н).

Приклад 38

(1-Метилпіперидин-4-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти

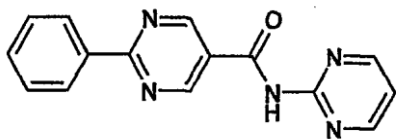


Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1Н-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 1-метилпіперидин-4-іламін (0,3 ммоль) отримують (1-метилпіперидин-4-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини.

МС: 297 (M+H); IC₅₀=96 нМ.

Приклад 39

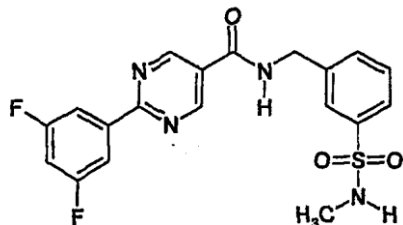
Піримідин-2-іламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 2-амінопіримідин (0,3 ммоль) отримують піримідин-2-іламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 278 (M+H).

Приклад 40

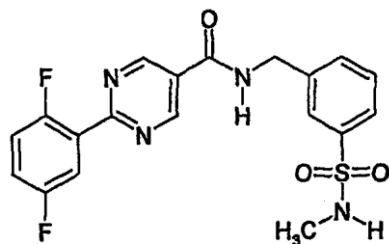
3-Метилсульфамойлбензиламід 2-(3,5-дифторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



Суміш 2-(3,5-дифторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (118 мг, 0,5 ммоль, отриману загальним методом, описаним в прикладі 2, стадії 1 і 2), О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N,N-тетраметилуроній гексафторфосфату (190 мг, 0,5 ммоль) в сухому ДМФ (5 мл) обробляють діізопропілетиламіном (0,09 мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додають розчин 3-метилсульфамойлбензиламіну (150 мг, 0,75 ммоль) в сухому ДМФ (1 мл), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчинник видаляють, і залишок струшують з EtOAc і водою. Органічну фазу відділяють і промивають насиченим NaHCO₃, водою і сольовим розчином, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують під вакуумом. Залишок очищують колонковою хроматографією, елюючи 30% EtOAc в ДХМ, щоб отримати 3-метилсульфамойлбензиламід 2-(3,5-дифторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (125 мг, 62%) у вигляді твердої речовини. МС: 419 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, H₂O): δ 2,41 (д, 3H), 4,64 (д, 2H), 7,43-7,75 (м, 5H), 7,80 (с, 1H), 8,05 (д, 2H), 9,37 (с, 2H), 9,60 (т, 1H); IC₅₀=49 нМ.

Приклад 41

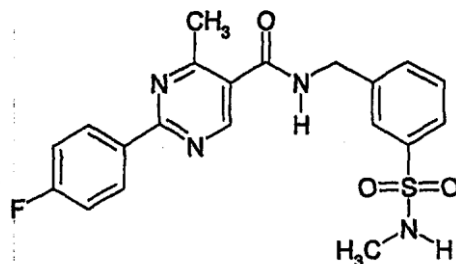
3-Метилсульфамойлбензиламід 2-(2,5-дифторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



Суміш 2-(2,5-дифторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (118 мг, 0,5 ммоль, отриману загальним методом, описаним в прикладі 2, стадії 1 і 2), О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N,N-тетраметилуроній гексафторфосфату (190 мг, 0,5 ммоль) в сухому ДМФ (5 мл) обробляють 0,09 мл діізопропілетиламіном і перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додають розчин 3-метилсульфамойлбензиламіну (150 мг, 0,75 ммоль) в сухому ДМФ (1 мл), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчинник видаляють, і залишок струшують з EtOAc і насиченим NaHCO₃. Органічну фазу відділяють і промивають водою і сольовим розчином, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують під вакуумом. Залишок очищують колонковою хроматографією, елюючи 20% EtOAc в ДХМ, щоб отримати 3-метилсульфамойлбензиламід 2-(2,5-дифторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (135 мг, 65%) у вигляді твердої речовини. МС: 419 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, H₂O): δ 2,41 (д, 3H), 4,64 (д, 2H), 7,43-7,78 (м, 5H), 7,89 (с, 1H), 7,90 (т, 1H), 9,37 (с, 2H), 9,60 (т, 1H).

Приклад 42

3-Метилсульфамойлбензиламід 2-(4-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти



Стадія 1: 4-Фторбензамідин гідрохлорид (1,25 г, 7,16 ммоль) додають до розчину металевого натрію (0,17 г, 7,39 ммоль) в сухому етанолі (25 мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 20 хв. Додають етил-2-ацетил-3-(диметиламіно)акрилат (1,35 г, 7,16 ммоль). Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчинник видаляють під вакуумом. Залишок розчиняють в EtOAc, промивають водою і сольовим розчином, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують під вакуумом, щоб отримати етил-2-(4-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбоксилат (1,65 г, 87%) у вигляді твердої речовини. МС: 261 (M+H) 261.

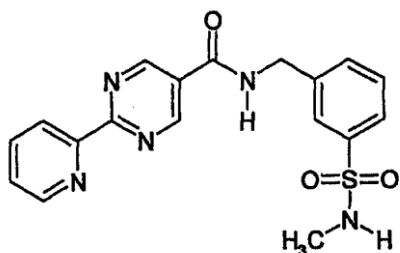
Стадія 2: Розчин етил-2-(4-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбоксилату (1,65 г, 6,35 ммоль) в MeOH (75 мл) обробляють 2N водним гідроксидом натрію (10 мл) і нагрівають із зворотним холодильником протягом 30 хв. MeOH видаляють під вакуумом і залишок розчиняють у воді (50 мл). Розчин підкисляють до pH ~2, додаючи 2M соляну кислоту. Осад збирають фільтруванням, промивають водою і сушать під вакуумом, щоб отримати 2-(4-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонову кислоту (1,3 г, 88%) у вигляді твердої речовини. МС: 233 (M+H).

Стадія 3: Суміш 2-(4-фторфеніл)-4-

метилпіримідин-5-карбонової кислоти (232 мг, 1 ммоль) і O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N,N-тетраметилуроній гексафторфосфату (380 мг, 1 ммоль) в сухому ДМФ (12 мл) обробляють діізопропілетиламіном (0,18 мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додають розчин 3-метилсульфамойлбензиламіну (300 мг, 1,5 ммоль) в сухому ДМФ (1,5 мл), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчинник видаляють, і залишок струшують з EtOAc і водою. Органічну фазу відділяють, промивають насиченим NaHCO₃, водою і сольовим розчином, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують під вакуумом. Залишок очищують колонковою хроматографією, елюючи 60% EtOAc в гептані, щоб отримати 3-метилсульфамойлбензиламід 2-(4-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (210 мг, 52%) у вигляді твердої речовини. МС: 415 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 2,42 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 4,60 (д, 2H), 7,37-7,40 (т, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,60-7,75 (м, 3H), 7,80 (с, 1H), 8,45-8,50 (дд, 2H), 8,88 (с, 1H), 9,30 (т, 1H).

Приклад 43

3-Метилсульфамойлбензиламід 2-(2-піридил)піримідин-5-карбонової кислоти

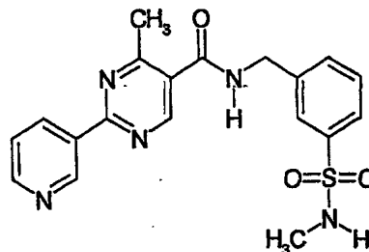


Методами, аналогічними описаним в прикладі 40, але замінюючи 2-(3,5-дифторфеніл)піримідин-5-карбонову кислоту гідрохлоридом 2-(2-піридил)піримідин-5-карбонової кислоти, отримують 3-метилсульфамойлбензиламід 2-(2-піридил)піримідин-5-карбонової кислоти (183 мг, 48%) у формі твердої речовини. МС: 384 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 2,42 (д, 3H), 4,64 (д,

2H), 7,46-7,54 (м, 1H), 7,51-7,70 (м, 4H), 7,80 (с, 1H), 8,00-8,07 (т, 1H), 8,44-8,50 (д, 1H), 8,80 (д, 1H), 9,37 (с, 2H), 9,55 (т, 1H).

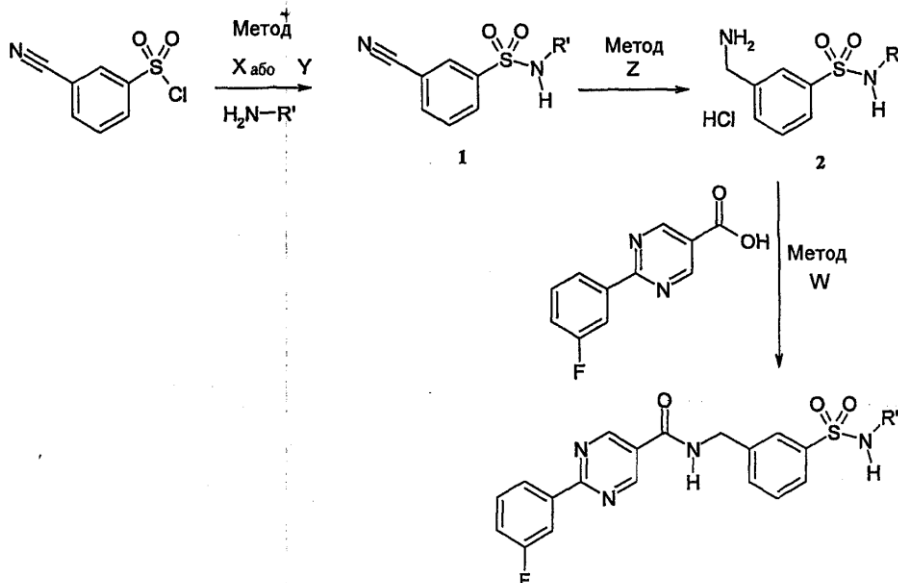
Приклад 44

3-Метилсульфамойлбензиламід 2-(3-піридил)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти



Суміш 2-(3-піридил)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (215 мг, 1 ммоль, отриману загальним методом, описаним в прикладі 42, стадії 1 і 2), O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N,N-тетраметилуроній гексафторфосфату (380 мг, 1 ммоль) в сухому ДМФ (12 мл) обробляють діізопропілетиламіном (0,18 мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додають 3-метилсульфамойлбензиламінігидрохлорид (355 мг, 1,5 ммоль), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчинник видаляють, і залишок струшують з EtOAc і насиченим NaHCO₃. Органічну фазу відділяють, промивають водою і сольовим розчином, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують під вакуумом. Залишок очищують колонковою хроматографією, елюючи 2% MeOH в EtOAc, щоб отримати 3-метилсульфамойлбензиламід 2-(3-піридил)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (180 мг, 45%) у вигляді твердої речовини. МС: 398 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 2,43 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 4,60 (д, 2H), 7,57-7,71 (м, 4H), 7,79 (с, 1H), 8,68-8,72 (д, 1H), 8,72-8,78 (д, 1H), 8,93 (с, 1H), 9,34 (т, 1H), 9,53 (с, 1H).

Загальні методи для прикладів 45-67



Загальний метод X: Утворення сульфонамиду
В ампулу поміщують амін H_2N-R' (1 ммоль), потім п-діоксан (5 мл) і піперидинометил полістирол (375 мг, 1,5 ммоль, 4 ммоль/г смоли). Ампулу струшують на ротаційному шейкері протягом 20 хв. Додають 3-ціанобензолсульфонілхлорид (181 мг, 0,9 ммоль), і реакційну ампулу помішують в орбітальний шейкер на 18 годин. Ампулу витягують з шейкера і додають MeOH (5 мл), потім 4-бензилоксибензальдегід-полістирольну смолу (100 мг, 0,3 ммоль, 3 ммоль/г смоли). Струшування продовжують в орбітальному шейкері протягом 5 годин. Зразок фільтрують, смолу промивають MeOH₅ і об'єднані органічні фракції концентрують, щоб отримати сульфонамідну сполуку 1.

Загальний метод Y: Утворення сульфонамиду
В ампулу поміщують амін H_2N-R' (1 ммоль), потім п-діоксан (5 мл) і триетиламін (202 мг, 2 ммоль). Додають 3-ціанобензолсульфонілхлорид (181 мг, 0,9 ммоль), і реакційну ампулу помішують в орбітальний шейкер на 18 годин. Розчинники видаляють під вакуумом. Залишок струшують в 1N HCl у воді (5 мл) і EtOAc (10 мл). Органічну фазу відділяють, сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують під вакуумом, щоб отримати сульфонамідну сполуку 1.

Загальний метод Z: Гідрогенізація

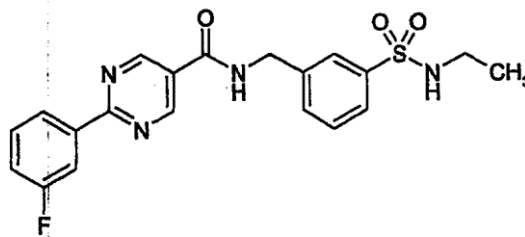
До розчину сульфонамідної сполуки (0,9 ммоль) в MeOH (9 мл) додають паладій-на-вугіллі (200 мг, 10% ваг. на вугіллі, 50% ваг. води, ACROS), а потім концентровану HCl у воді (1 мл). В альтернативному варіанті реакцію проводять під вакуумом і в атмосфері водню (1 атм) протягом 3 циклів, а потім суміш залишають в атмосфері водню при перемішуванні на магнітній мішалці протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрують через целітовий циліндр і фільтрат концентрують під вакуумом, щоб отримати аміногідрохлоридну сполуку 2.

Загальний метод W: Паралельне ацилювання

До розчину 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (196 мг, 0,9 ммоль) в ДХМ (5 мл) додають оксалілхлорид (229 мг, 1,8 ммоль), а потім ДМФ (2 мкл). Реакційну суміш перемішують протягом 3 годин. Додають безводний толуол (0,5 мл) і концентрують суміш під вакуумом. Залишок розчиняють в EtOAc (7 мл) і отриманий розчин додають до суміші аміногідрохлоридної сполуки 2 (1 ммоль), Na₂CO₃ (212 мг) у воді (5 мл) в ампулі при швидкому перемішуванні. Реакційну суміш перемішують 18 годин, органічну фазу відділяють і концентрують у вакуумі. Залишок суспендують в ДМСО (3 мл), фільтрують, очищують обернено-фазовою ВЕРХ (рухома фаза вода, і ацетонітрил в буфері 0,1% ТФО), щоб отримати шуканий продукт.

Приклад 45

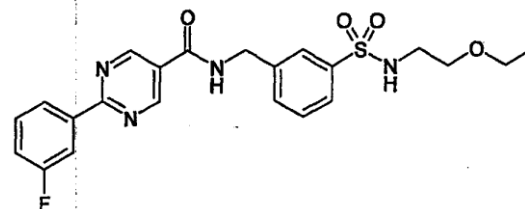
3-Етилсульфамоїлбензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



Розчин етиламіну (2M в MeOH, 6 ммоль) в ДХМ (40 мл) охолоджують у водній бані з льодом і додають 3-ціанобензолсульфонілхлорид (402 мг, 2 ммоль). Реакційну суміш швидко перемішують протягом 2 годин. Додають воду (40 мл), і реакційну суміш підкисляють приблизно до pH 4 при обережному додаванні концентрованої HCl. ДХМ видаляють під вакуумом. Осад відділяють фільтруванням. Гідрогенізацію осаду проводять з використанням загальної методики Z, щоб отримати аміногідрохлоридну сполуку. Аміногідрохлоридну сполуку ацилюють відповідно до методу ацилювання W, щоб отримати 3-етилсульфамоїлбензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (449 мг) у формі твердої речовини. МС: 415 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 0,95 (т, 3H), 2,75-2,9 (м, 2H), 4,65 (д, 2H), 7,47 (т, 1H), 7,55-7,75 (м, 4H), 7,81 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,32 (д, 1H), 9,27 (ушир.с, 1H), 9,35 (с, 2H), 9,58 (т, 1H); IC₅₀=58 нМ.

Приклад 46

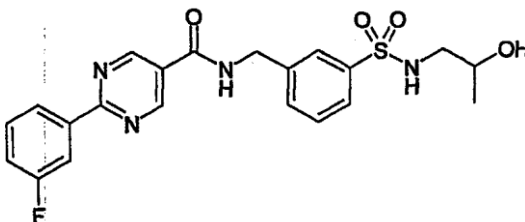
3-(2-Етоксіетилсульфамоїл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



На основі загальних методів Y, Z і W, але використовуючи 2-етоксіетиламін як амін у методі Y, отримують 3-(2-етоксіетилсульфамоїл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (210 мг) у вигляді порошку. МС: 457 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,0 (т, 3H), 2,9 (т, 2H), 4,6 (с, 2H), 7,45 (т, 1H), 7,5-7,7 (м, 4H), 7,8 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 9,3 (с, 1H).

Приклад 47

3-(2-Гідроксипропілсульфамоїл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-І карбонової кислоти

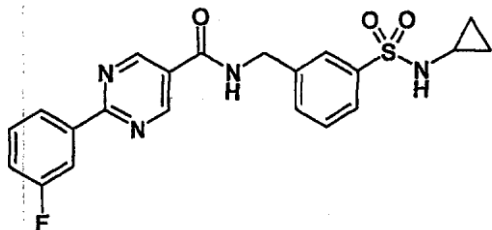


На основі загальних методів Y, Z і W, але використовуючи 1-амінопропан-2-ол як амін в методі Y, отримують 3-(2-гідроксипропілсульфамоїл)бензиламід 2-(3-

фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (265 мг) у вигляді твердої речовини. МС: 443 (М-Н); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,97 (д, 3H), 2,57-2,71 (м, 2H), 3,55-3,61 (кв, 1H), 4,6 (с, 2H), 7,45 (т, 1H), 7,54-7,77 (м, 4H), 7,8 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 9,34 (с, 2H).

Приклад 48

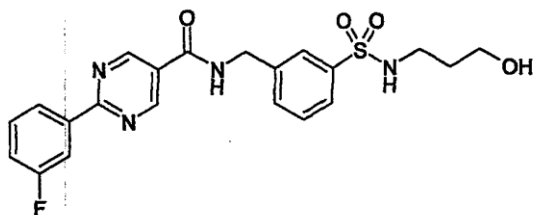
3-Циклопропілсульфамоїлбензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



На основі загальних методів Y, Z і W, але використовуючи циклопропіламін як амін в методі Y, отримують 3-циклопропілсульфамоїлбензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (265 мг) у вигляді твердої речовини. МС: 425 (М-Н); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 0,35-0,49 (м, 4H), 2,07-2,14 (м, 1H), 4,65 (д, 2H), 7,46 (дт, 1H), 7,57-7,73 (м, 4H), 7,81 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 9,33 (с, 2H), 9,55 (т, 1H); IC_{50} =132 нМ.

Приклад 49

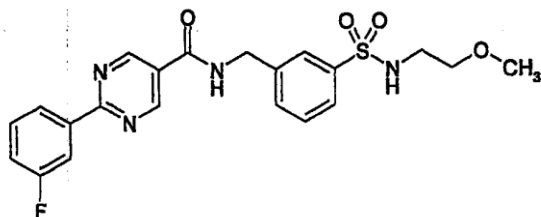
3-(3-Гідроксипропілсульфамоїл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



На основі загальних методів Y, Z і W, але використовуючи 3-амінопропанол як амін в методі Y, отримують 3-(3-гідроксипропілсульфамоїл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (175 мг) у вигляді порошку. МС: 443 (М-Н); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,51 (п, 2H), 2,79 (т, 2H), CH_2 прихована піком води, 4,64 (с, 2H), 7,45 (дт, 1H), 7,55-7,70 (м, 4H), 7,79 (с, 1H), 8,135 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 9,29 (с, N-H), 9,33 (с, 1H); IC_{50} =22 нМ.

Приклад 50

3-(2-Метоксietiлсульфамоїл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти

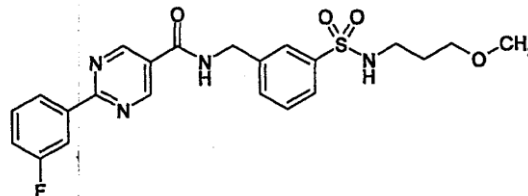


На основі загальних методів Y, Z і W, але використовуючи 2-метоксietiламін як амін в методі Y, отримують 3-(2-метоксietiлсульфамоїл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (190

мг) у вигляді порошку. МС: 443 (М-Н); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 2,90 (т, 2H), 3,14 (с, 3H), CH_2 прихована піком води, 4,63 (с, 2H), 7,45 (дт, 1H), 7,54-7,71 (м, 4H), 7,80 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 9,33 (с, 2H), 9,57 (ушир.с, N-H).

Приклад 51

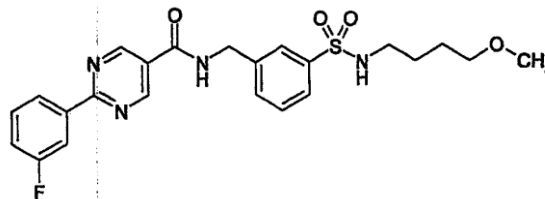
3-(3-Метоксипропілсульфамоїл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



На основі загальних методів Y, Z і W, але використовуючи 3-метоксипропіламін як амін в методі Y, отримують 3-(3-метоксипропілсульфамоїл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (201 мг) у вигляді порошку. МС: 457 (М-Н); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,57 (п, 2H), 2,77 (т, 2H), 3,13 (с, 3H), 3,24 (т, 2H), 4,63 (с, 2H), 7,45 (дт, 1H), 7,55-7,70 (м, 4H), 7,79 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 9,33 (с, 2H), 9,58 (ушир.с, N-H); IC_{50} =37 нМ.

Приклад 52

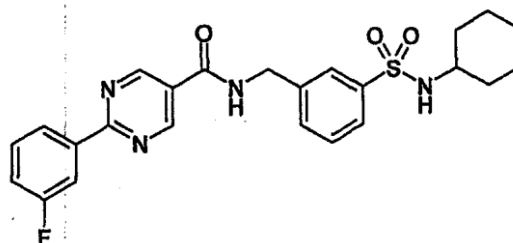
3-(4-Метоксибутилсульфамоїл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



На основі загальних методів Y, Z і W, але використовуючи 4-метоксибутиламін як амін в методі Y, отримують 3-(4-метоксибутилсульфамоїл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (220 мг) у вигляді порошку. МС: 471 (М-Н); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,01 (т, 2H), 1,57 (п, 2H), 2,78 (т, 2H), CH_2 і CH_3 приховані піком води, 4,63 (с, 2H), 7,45 (дт, 1H), 7,55-7,70 (м, 4H), 7,79 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 9,33 (с, 2H), 9,59 (ушир.с, N-H).

Приклад 53

3-Циклогексилсульфамоїлбензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти

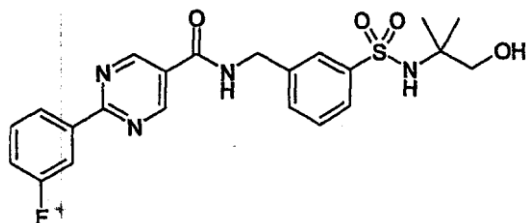


На основі загальних методів Y, Z і W, але використовуючи циклогексиламін як амін в методі Y, отримують 3-циклогексилсульфамоїлбензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (240 мг) у вигляді порошку. МС: 467 (М-Н); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,07 (т, 6H), 1,41 (ушир.с, 1H),

1,53-1,55 (м, 4Н), 2,90 (ушир.с, 1Н), 4,63 (д, 2Н), 7,45 (дт, 1Н), 7,53-7,72 (м, 4Н), 7,80 (с, 1Н), 8,15 (дд, 1Н), 8,30 (д, 1Н), 9,33 (с, 2Н), 9,55 (т, 1Н).

Приклад 54

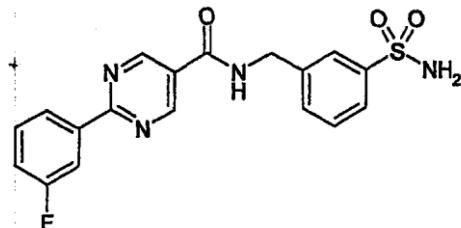
3-(2-Гідрокси-1,1-диметилетилсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



На основі загальних методів Y, Z і W, але використовуючи 2-аміно-2-метилпропан-1-ол як амін в методі Y, отримують 3-(2-гідрокси-1,1-диметилетилсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (90 мг) у вигляді твердої речовини. МС: 457 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,00 (с, 6Н), 3,19 (д, 2Н), 4,63 (д, 2Н), 4,75 (т, 1Н), 7,35 (с, 1Н), 7,45 (дт, 1Н), 7,52-7,67 (м, 3Н), 7,75 (д, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 8,31 (д, 1Н), 9,33 (с, 2Н), 9,54 (т, 1Н); IC_{50} =60 нМ.

Приклад 55

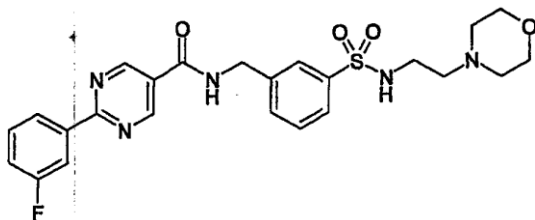
3-Сульфамойлбензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



На основі загальних методів Y, Z і W, але використовуючи трет-бутиламін як амін в методі Y, отримують 3-сульфамойлбензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (25 мг) у вигляді порошку. МС: 385 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 4,62 (д, 2Н), 7,38 (с, 1Н), 7,45 (т, 1Н), 7,53-7,75 (м, 5Н), 7,83 (с, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 8,32 (д, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 9,32 (с, 2Н), 9,55 (т, 1Н); IC_{50} =31 нМ.

Приклад 56

3-(2-Морфолін-4-ілетилсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти

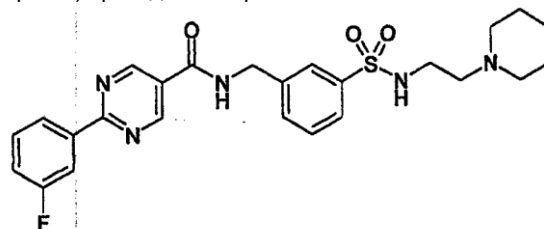


На основі загальних методів X, Z і W, але використовуючи 2-морфолін-4-ілетиламін як амін в методі X, отримують 3-(2-морфолін-4-ілетилсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (150

мг), що містить невелику кількість ТФО. МС: 500 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 3,0-3,4 (м, 8Н), 3,5-3,75 (м, 2Н), 3,85-4,1 (м, 2Н), 4,64 (д, 2Н), 7,45 (дт, 1Н), 7,60-7,75 (м, 4Н), 7,82 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 8,30 (д, 1Н), 9,33 (с, 2Н), 9,56 (т, 1Н), 9,69 (м, 1Н); IC_{50} =37 нМ.

Приклад 57

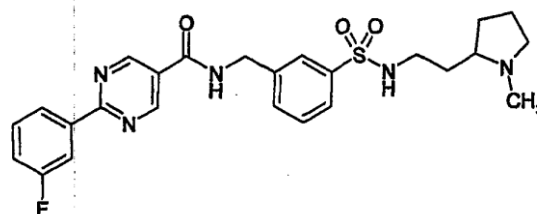
3-(2-Піперидин-1-ілетилсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



На основі загальних методів X, Z і W, але використовуючи 2-піперидин-1-ілетиламін як амін в методі X, отримують 3-(2-піперидин-1-ілетилсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (125 мг), що містить невелику кількість ТФО. МС: 498 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,2-1,8 (м, 6Н), 2,8-2,95 (м, 2Н), 3,11 (ушир.с, 4Н), 3,3-3,5 (м, 2Н), 4,64 (д, 2Н), 7,46 (дт, 1Н), 7,60-7,75 (м, 4Н), 7,82 (с, 1Н), 8,00 (ушир.с, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 8,31 (д, 1Н), 9,08 (м, 1Н), 9,33 (с, 2Н), 9,56 (т, 1Н).

Приклад 58

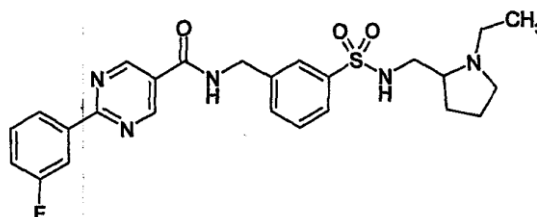
3-[2-(1-Метилпіролідін-2-і)етилсульфамойл]бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



На основі загальних методів X, Z і W, але використовуючи 2-(1-метилпіролідін-2-і)етиламін як амін в методі X, отримують 3-[2-(1-метилпіролідін-2-і)етилсульфамойл]бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (110 мг). МС: 498 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,4-1,7 (м, 2Н), 1,7-2,2 (м, 4Н), 2,7-2,9 (м, 5Н), 3,0-3,1 (м, 1Н), 3,1-3,3 (м, 1Н), 3,4-3,6 (м, 1Н), 4,64 (д, 2Н), 7,46 (дт, 1Н), 7,58-7,72 (м, 4Н), 7,79 (с, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 8,31 (д, 1Н), 9,33 (с, 2Н), 9,56 (т, 1Н).

Приклад 59

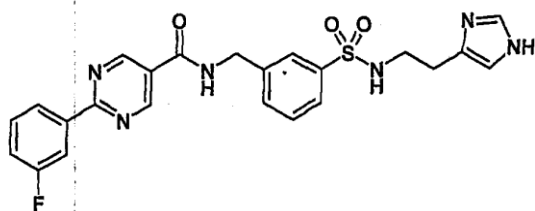
3-[(1-Етилпіролідін-2-і)метилсульфамойл]бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



На основі загальних методів X, Z і W, але використовуючи C-(1-етилпіролідін-2-іл)метиламін як амін в методі X, отримують 3-[(1-етилпіролідін-2-ілметил)сульфамойл]бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (85 мг), що містить невелику кількість ТФО. МС: 498 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,20 (т, 3H), 1,6-2,2 (м, 4H), 2,95-3,2 (м, 4H), 3,25-3,45 (м, 2H), 3,45-3,6 (м, 1H), 4,65 (д, 2H), 7,46 (дт, 1H), 7,60-7,76 (м, 4H), 7,83 (с, 1H), 8,09-8,17 (м, 2H), 8,31 (д, 1H), 9,13 (ушир.с, 1H), 9,34 (с, 2H), 9,57 (т, 1H).

Приклад 60

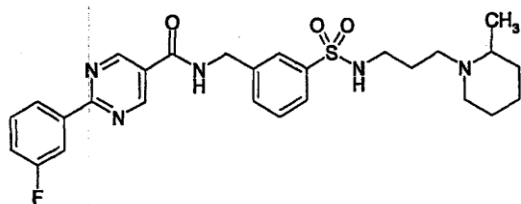
3-[2-(1H-Імідазол-4-іл)етилсульфамойл]бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



На основі загальних; методів X, Z і W, але використовуючи 2-(1H-імідазол-4-іл)етиламін як амін в методі X, отримують 3-[2-(1H-імідазол-4-іл)етилсульфамойл]бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (30 мг) у формі твердої речовини. МС: 481 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2,77 (т, 2H), 3,06 (т, 2H), 4,63 (д, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,56-7,96 (м, 4H), 7,77 (с, 1H), 7,86 (т, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 9,32 (с, 2H), 9,55 (т, 1H); IC₅₀=61 нМ.

Приклад 61

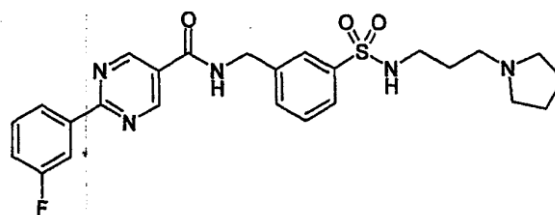
3-[3-(2-Метилпіперидин-1-іл)пропілсульфамойл]бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



На основі загальних методів X, Z і W, але використовуючи 3-(2-метилпіперидин-1-іл)пропіламін як амін в методі X, отримують 3-[3-(2-метилпіперидин-1-іл)пропілсульфамойл]бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (155 мг), що містить невелику кількість ТФО. МС: 526 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,19 (дд, 3H), 1,3-1,9 (м, 8H), 2,75-3,25 (м, 6H), 3,3-3,6 (м, 1H), 4,64 (д, 2H), 7,46 (дт, 1H), 7,58-7,72 (м, 4H), 7,79-7,85 (м, 2H), 8,16 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,9-9,2 (м, 1H), 9,34 (с, 2H), 9,57 (т, 1H).

Приклад 62

3-(3-Піролідін-1-іл)пропілсульфамойл]бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти

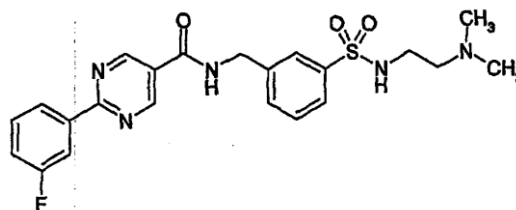


На основі загальних методів X, Z і W, але використовуючи 3-піролідін-1-ілпропіламін як амін в методі X, отримують 3-(3-піролідін-1-ілпропілсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (105 мг). МС: 498 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,7-1,9 (м, 4H), 1,9-2,1 (м, 2H), 2,8-3,0 (м, 4H), 3,05-3,15 (м, 2H), 3,2-3,35 (м, 2H), 4,64 (д, 2H), 7,46 (дт, 1H), 7,58-7,77 (м, 4H), 7,79 (м, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 9,34 (с, 2H), 9,41 (ушир.с, 1H), 9,56 (т, 1H).

Приклад 63

3-(2-

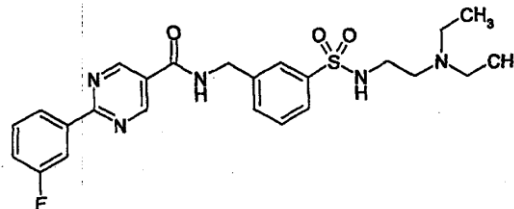
диметиламіноетилсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



На основі загальних методів X, Z і W, але використовуючи N¹,N¹-диметилетан-1,2-діамін як амін в методі X, отримують 3-(2-диметиламіноетилсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (38 мг) у вигляді твердої речовини. МС: 458 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2,78 (с, 6H), 3,0-3,2 (м, 4H), 4,65 (д, 2H), 7,46 (дт, 1H), 7,60-7,76 (м, 4H), 8,01 (т, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 9,33 (ушир.с, 3H), 9,56 (т, 1H); IC₅₀=45 нМ.

Приклад 64

3-(2-Діетиламіноетилсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти

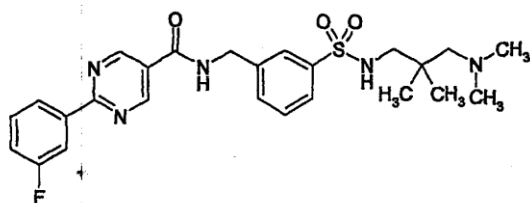


На основі загальних методів X, Z і W, але використовуючи N¹,N¹-діетилетан-1,2-діамін як амін в методі X, отримують 3-(2-діетиламіноетилсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (128 мг), що містить невелику кількість ТФО. МС: 486 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,16 (т, 6H), 3,0-3,2 (м, 8H), 4,65 (д, 2H), 7,46 (дт, 1H), 7,60-7,76 (м, 4H), 7,83 (с, 1H), 8,02 (т, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 9,17 (ушир.с, 1H), 9,33 (с, 2H), 9,57 (т, 1H).

Приклад 65

3-(3-Диметиламіно-2,2-

диметилпропілсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



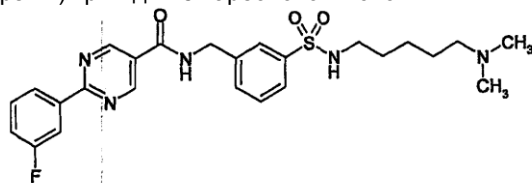
На основі загальних методів X, Z і W, але використовуючи 2,2, N¹,N¹-тетраметилпропан-1,3-діамін як амін в методі X, отримують 3-(3-диметиламіно-2,2-

диметилпропілсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (190 мг), що містить невелику кількість ТФО. МС: 500 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 0,95 (6, 6H), 2,68 (д, 2H), 2,84 (д, 6H), 3,03 (д, 2H), 4,64 (д, 2H), 7,46 (дт, 1H), 7,58-7,74 (м, 4H), 7,80 (с, 1H), 7,85 (т, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,85 (ушир.с, 1H), 9,34 (с, 2H), 9,57 (т, 1H); IC₅₀=35 нМ.

Приклад 66

3-(5-

диметиламінопентилсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти

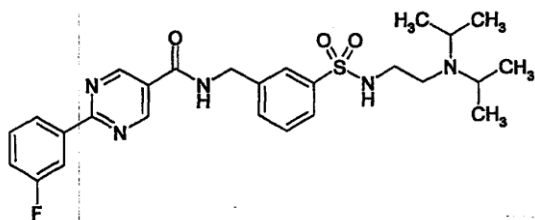


На основі загальних методів X, Z і W, але використовуючи N¹,N¹-диметилпентан-1,5-діамін як амін в методі X, отримують 3-(5-диметиламінопентилсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (175 мг). МС: 500 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,22-1,27 (м, 2H), 1,34-1,44 (м, 2H), 1,44-1,57 (м, 2H), 2,70-2,74 (м, 8H), 2,92-2,99 (м, 2H), 4,63 (д, 2H), 7,46 (дд, 1H), 7,56-7,70 (м, 4H), 7,78 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 9,33 (с, 2H), 9,56 (т, 1H).

Приклад 67

3-(2-

діізопропіламіноетилсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти

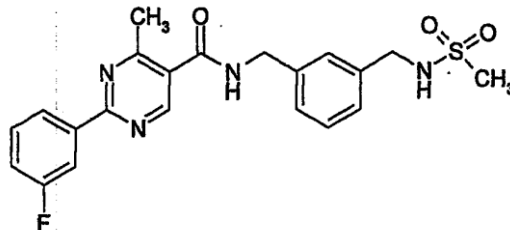


На основі загальних методів X, Z і W, але використовуючи N¹,N¹-діізопропілетан-1,2-діамін як амін в методі X, отримують 3-(2-діізопропіламіноетилсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (150 мг). МС: 514 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,21 (т, 12H), 3,06-3,08 (м, 4H), 3,58-3,65 (м, 2H), 4,64 (д, 2H), 7,46 (дд, 1H), 7,60-7,75 (м, 4H), 7,82 (с,

1H), 8,07 (т, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,31 (д, 1H), 9,34 (с, 2H), 9,59 (т, 1H).

Приклад 68

3-(Метансульфоніламінометил)бензиламід 2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти



Стадія 1. Na⁰ (0,66 г, 28,6 ммоль) додають до безводного EtOH (100 мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хв. Додають 3-фторбензамідин гідрохлорид (4,87 г, 27,8 ммоль) і розчин перемішують 15 хв. Додають етиловий ефір 2-диметиламінометил-3-оксоасляної кислоти (5,3 г, 28,6 ммоль) і реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником під N₂ протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в EtOAc (300 мл), промивають сольовим розчином (2x100 мл), сушать (NaSO₄), фільтрують і концентрують, щоб отримати етиловий ефір 2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (6,8 г, 99%). МС: 261 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,43 (т, J=7,0 Гц, 3H), 2,92 (с, 3H), 4,42 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 7,24 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 8,27 (м, 1H), 8,37 (м, 1H), 9,21 (с, 1H).

Стадія 2. Розчин етилового ефіру 2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (6,7 г, 27,2 ммоль) і NaOH (2,1 г, 54,4 ммоль) в розчині 1:1:1 ТГФ, MeOH і води (300 мл) нагрівають із зворотним холодильником протягом 45 хв. ТГФ/MeOH відганяють і водний розчин обробляють 3н HCl, щоб скорегувати pH в межах від 2 до 3. Тверду фазу фільтрують, промивають водою і сушать під вакуумом, щоб отримати 2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонову кислоту (5,4 г, 91%) у вигляді твердої речовини. МС: 233 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 2,85 (с, 3H), 7,24 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,32 (м, 1H), 9,20 (с, 1H).

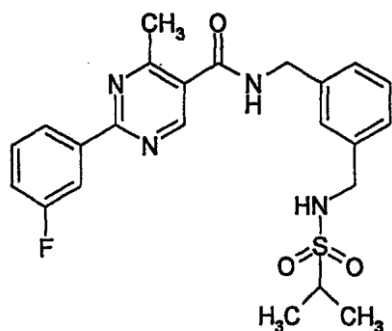
Стадія 3. До розчину 2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (0,195 г, 0,89 ммоль) в ТГФ (5 мл) додають карбоніл діімідазол (0,18 г, 1,1 ммоль) і нагрівають при 60°C протягом 2 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури. Додають трет-бутиловий ефір (3-амінометилбензил)карбаїнової кислоти (0,25 мл, 1,1 ммоль) і суміш перемішують протягом 12 годин. Суміш розбавляють EtOAc (100 мл), промивають сольовим розчином (2x50 мл), сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують флеш-хроматографією, елюючи 20%-80% EtOAc/гептан, щоб отримати трет-бутиловий ефір [3-([2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно)метил]бензил]карбаїнової кислоти (0,32 г, 80%) у формі твердої речовини. МС: 451 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,38 (с, 9H),

2,65 (с, 3H), 4,14 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,50 (д, J=5,6 Гц, 2H), 7,15 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 8,13 (м, 1H), 8,28 (м, 1H), 8,89 (с, 1H), 9,23 (м, 1H).

Стадія 4. До розчину трет-бутилового ефіру [3-((2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбоніл)аміно)метил]бензилкарбаїмінової кислоти (0,05 г, 0,111 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0°C додають ТФО (0,013 мл, 0,111 ммоль) і суміш перемішують протягом 2,5 годин. Суміш концентрують під вакуумом. Залишок розчиняють в ТГФ (2 мл). Додають Et₃N (0,05 мл, 0,333 ммоль) і метансульфонілхлорид (0,010 мл, 0,133 ммоль), і суміш перемішують протягом 12 годин. Суміш розбавляють EtOAc (100 мл), промивають насиченим водним NH₄Cl (2x50 мл), сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують флеш-хроматографією, елюючи 20%-80% EtOAc/гептан, щоб отримати 3-(метансульфоніламінометил)бензиламід 2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (0,03 г, 64%) у формі порошку. МС: 429 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 2,65 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 4,18 (д, J=6,3 Гц, 2H), 4,50 (д, J=5,9 Гц, 2H), 7,27-7,45 (м, 3H), 7,62 (м, 2H), 8,13 (м, 1H), 8,28 (м, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,25 (м, 1H); IC₅₀=48,5 нМ.

Приклад 69

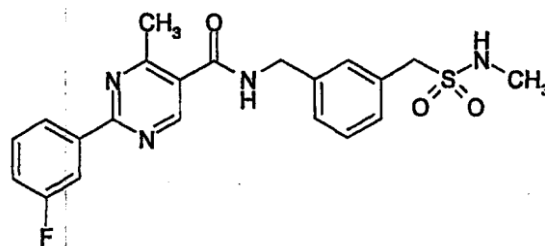
3-[(Пропан-2-сульфоніламіно)метил]бензиламід 2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 68 (стадія 3), але замінюючи трет-бутиловий ефір (3-амінометилбензил)карбаїмінової кислоти на ізопропансульфонілхлорид (0,57 ммоль), отримують 3-[(пропан-2-сульфоніламіно)метил]бензиламід 2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (100 мг) у вигляді твердої речовини. МС: 456 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,22 (д, J=6,8 Гц, 6H), 2,65 (с, 3H), 3,10 (м, 1H), 4,18 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,51 (с, 2H), 7,27-7,45 (м, 3H), 7,62 (м, 2H), 8,14 (м, 1H), 8,26 (м, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,25 (м, 1H).

Приклад 70

3-Метилсульфамоїлметилбензиламід 2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти



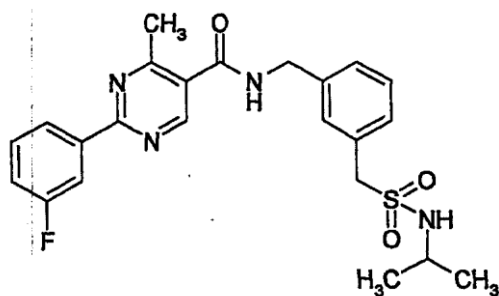
Стадія 1: Розчин 3-бромметилбензонітрилу (2 г, 10,2 ммоль) в EtOH (50 мл) обробляють розчином Na₂SO₃ (1,3 г, 10,3 ммоль) в H₂O (50 мл) і нагрівають із зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш концентрують під вакуумом. Залишок суспендують в ДХМ (100 мл) і ДМФ (1 мл), охолоджують до 0°C і обробляють оксалілхлоридом (8 мл, 43,4 ммоль). Суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 3 годин. Суміш розбавляють сольовим розчином, екстрагують ДХМ (2x100 мл), сушать Na₂SO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в ТГФ (25 мл), додають метиламін (2М, 12,5 мл, 25 ммоль), і суміш перемішують протягом 12 годин. Суміш розбавляють EtOAc (100 мл), промивають насиченим водним NH₄Cl (2x100 мл), сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують флеш-хроматографією, елюючи 20%-80% EtOAc/гептан, щоб отримати С-(3-ціанфеніл)-N-метилметансульфонамід (1,5 г, 69%) у формі порошку. МС: 209 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 2,60 (д, J=4,8 Гц, 3H), 4,44 (с, 2H), 7,02 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,85 (м, 2H).

Стадія 2: До розчину С-(3-ціанфеніл)-N-метилметансульфонаміду (42 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (4 мл) додають розчин ВН₃ ТГФ в ТГФ (1М, 1 мл). Суміш помішують в герметичну судину і нагрівають в мікрохвильовому реакторі при 100°C протягом 120 секунд. Суміш виливають в 1М HCl (20 мл), підключають 3М NaOH до pH ~10, екстрагують ДХМ (2x50 мл), сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі, щоб отримати С-(3-амінометилфеніл)-N-метилметансульфонамід, який використовується безпосередньо на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 3: Методами, аналогічними описаним в прикладі 68 (стадія 3), але замінюючи трет-бутиловий ефір (3-амінометилбензил)карбаїмінової кислоти на С-(3-амінометилфеніл)-N-метилметансульфонамід (2,3 ммоль), отримують 3-метилсульфамоїлметилбензиламід 2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (30 мг) у вигляді твердої речовини. МС: 429 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 2,58 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,65 (с, 3H), 4,34 (с, 2H), 4,53 (д, J=5,7 Гц, 2H), 6,92 (м, 1H), 7,27-7,45 (м, 3H), 7,62 (м, 2H), 8,14 (м, 1H), 8,28 (м, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,23 (м, 1H).

Приклад 71

3-(Ізопропілсульфамоїлметил)бензиламід 2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти



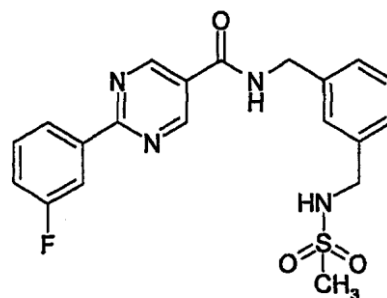
Стадія 1: До розчину 3-бромметилбензонітрилу (2 г, 10,2 ммоль) в EtOH (50 мл) додають розчин Na_2SO_3 (1,3 г, 10,3 ммоль) в H_2O (50 мл), і суміш нагрівають із зворотним холодильником, протягом 4 годин. Суміш концентрують під вакуумом. Залишок суспендують в ДХМ (100 мл) і ДМФ (1 мл), охолоджують до 0°C і обробляють оксалілхлоридом (4,5 мл, 24,4 ммоль). Суміш нагрівають до кімнатної температури протягом 3 годин. Суміш розбавляють сольовим розчином (100 мл), екстрагують ДХМ (2x100 мл), сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в THF (100 мл) і обробляють ізопропіламіном (3,5 мл, 40,8 ммоль). Суміш перемішують протягом 12 год, розбавляють EtOAc (200 мл), промивають насиченим водним NH_4Cl (2x100 мл), сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують флеш-хроматографією, елюючи 20%-80% EtOAc/гептан, щоб отримати С-(3-ціанофеніл)-N-ізопропілметансульфонамід у формі порошку. МС: 237 (M+H); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1,10 (д, J=6,6 Гц, 6H), 3,36 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 7,09 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,85 (м, 2H).

Стадія 2: До розчину С-(3-ціанофеніл)-N-ізопропілметансульфонаміду (0,5 г, 2,06 ммоль) в ТГФ (10 мл) додають розчин BH_3 . ТГФ в ТГФ (1 М, 10,3 мл). Суміш помішують в герметичну судину і нагрівають в мікрохвильовому реакторі при 100°C протягом 120 секунд. Суміш виливають в 1М HCl (50 мл), підключають 3М NaOH до pH ~10, екстрагують ДХМ (2x50 мл), сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі, щоб отримати С-(3-амінометилфеніл)-N-ізопропілметансульфонамід, який використовується безпосередньо на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 3: Методами, аналогічними описаним в прикладі 68 (стадія 3), але замінюючи трет-бутиловий ефір (3-амінометилбензил)карбаїнової кислоти на С-(3-амінометилфеніл)-N-ізопропілметансульфонамід (2 ммоль), отримують 3-(пропан-2-сульфоніламіно)метил]бензиламід 2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (160 мг) у вигляді твердої речовини. МС: 457 (M+H); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1,09 (д, J=6,4 Гц, 6H), 2,65 (с, 3H), 3,37 (м, 1H), 4,31 (с, 2H), 4,53 (д, J=5,8 Гц, 2H), 6,99 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,27-7,45 (м, 3H), 7,62 (м, 1H), 8,13 (м, 1H), 8,28 (м, 1H), 8,90 (с, 1H), 9,24 (м, 1H); IC_{50} =34 нМ.

Приклад 72

3-(Метансульфоніламіно)метил]бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти

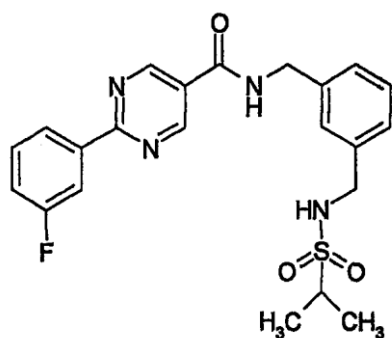


Стадія 1. До розчину 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (0,5 г, 2,25 ммоль) в ТГФ (25 мл) додають карбоніл діімідазол (0,5 г, 2,7 ммоль) і нагрівають при 60°C протягом 2 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури і додають трет-бутиловий ефір (3-амінометилбензил)карбаїнової кислоти (0,67 мл, 2,7 ммоль). Суміш перемішують протягом 12 годин, розбавляють EtOAc (100 мл), промивають сольовим розчином (2x50 мл), сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують флеш-хроматографією, елюючи 20%-80% EtOAc/гептан, щоб отримати трет-бутиловий ефір 3-((2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбоніл)аміно)метил]бензил]карбаїнової кислоти (0,8 г, 80%) у формі твердої речовини. МС: 437 (M+H); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1,35 (с, 9H), 4,13 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,54 (д, J=5,9 Гц, 2H), 7,27-7,48 (м, 4H), 7,62 (м, 1H), 8,16 (м, 1H), 8,31 (м, 1H), 9,32 (с, 2H), 9,43 (м, 1H).

Стадія 2. До розчину трет-бутилового ефіру 3-((2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбоніл)аміно)метил]бензил]карбаїнової кислоти (0,28 г, 0,64 ммоль) при 0°C додають HCl в діоксані (6,5 мл, 4н), і суміш перемішують протягом 2,5 годин. Суміш концентрують під вакуумом. Залишок розчиняють в ДХМ (3 мл), додають Et_3N (0,21 мл, 0,1,5 ммоль) і метансульфонілхлорид (0,105 мл, 0,1,3 ммоль). Суміш перемішують протягом 12 год, розбавляють EtOAc (100 мл), промивають насиченим водним NH_4Cl (2x50 мл), сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують флеш-хроматографією, елюючи 20%-80% EtOAc/гептан, щоб отримати 3-(метансульфоніламіно)метил]бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (0,25 г, 94%) у формі порошку. МС: 459 (M+H); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2,85 (с, 3H), 4,17 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,56 (д, J=5,9 Гц, 2H), 7,27-7,62 (м, 5H), 8,17 (м, 1H), 8,32 (м, 1H), 9,32 (с, 2H), 9,45 (м, 1H).

Приклад 73

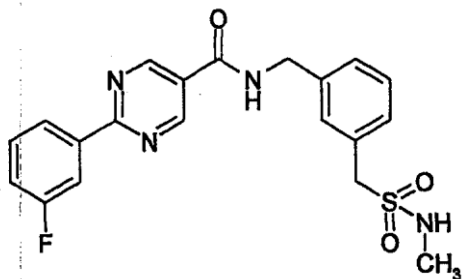
3-[(Пропан-2-сульфоніламіно)метил]бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 72 (стадія 2), але замінюючи метансульфонілхлорид на ізопропансульфонілхлорид (1,3 ммоль), отримують 3-[(пропан-2-сульфоніламіно)метил]бензиламід 2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (7 мг) у вигляді твердої речовини. МС: 443 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1,20 (д, $J=6,8$ Гц, 6Н), 3,05 (м, 1Н), 4,17 (д, $J=6,4$ Гц, 2Н), 4,55 (д, $J=5,9$ Гц, 2Н), 7,27-7,62 (м, 5Н), 8,17 (м, 1Н), 8,32 (м, 1Н), 9,32 (с, 2Н), 9,45 (м, 1Н).

Приклад 74

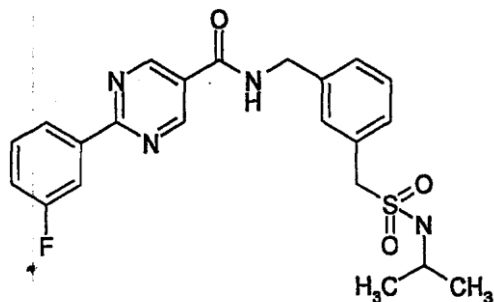
3-Метилсульфамоїлметилбензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 72 (стадія 1), але замінюючи трет-бутиловий ефір (3-амінометилбензил)карбамінової кислоти на С-(3-амінометилфеніл)-N-метилметансульфонамід (1,17 ммоль), отримують 3-метилсульфамоїлметилбензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (105 мг) у вигляді твердої речовини. МС: 415 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2,57 (д, $J=4,8$ Гц, 3Н), 4,32 (с, 2Н), 4,57 (д, $J=5,9$ Гц, 2Н), 6,92 (м, 1Н), 7,28-7,67 (м, 5Н), 8,17 (м, 1Н), 8,32 (м, 1Н), 9,32 (с, 2Н), 9,46 (м, 1Н).

Приклад 75

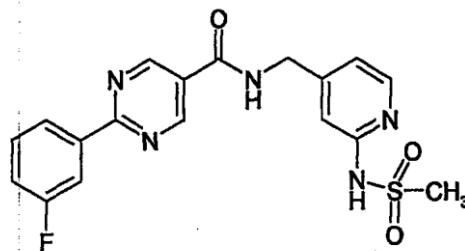
3-(Ізопропілсульфамоїлметил)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 72 (стадія 1), але замінюючи трет-бутиловий ефір (3-амінометилбензил)карбамінової кислоти на С-(3-амінометилфеніл)-N-ізопропілметансульфонамід (1,45 ммоль), отримують 3-(ізопропілсульфамоїлметил)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (140 мг) у вигляді твердої речовини. МС: 443 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1,07 (д, $J=6,4$ Гц, 6Н), 3,39 (м, 1Н), 4,29 (с, 2Н), 4,56 (д, $J=5,9$ Гц, 2Н), 6,99 (д, $J=7,1$ Гц, 1Н), 7,28-7,45 (м, 3Н), 7,62 (м, 1Н), 8,17 (м, 1Н), 8,32 (м, 1Н), 9,32 (с, 2Н), 9,45 (м, 1Н).

Приклад 76

(2-Метансульфоніламінопіридин-4-ілметил)амід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



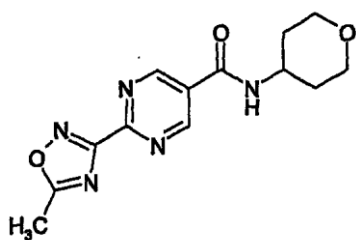
Стадія 1: Розчин 2-аміноізонікотинітрилу (1 г, 8,4 ммоль) і метансульфонілхлориду (0,716 мл, 9,2 ммоль) в піридині (10 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Суміш виливають на лід і перемішують 20 хв. Суміш фільтрують і промивають водою (100 мл), а потім діетиловим ефіром (100 мл). Тверду речовину сушать під вакуумом, щоб отримати N-(4-ціанопіридин-2-іл)метансульфонамід (1,1 г, 66%). МС: 198 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3,32 (с, 3Н), 7,27 (с, 1Н), 7,48 (д, $J=5,1$ Гц, 1Н), 8,53 (д, $J=5,3$ Гц, 1Н).

Стадія 2: N-(4-Ціанопіридин-2-іл)метансульфонамід (0,15 г, 0,76 ммоль) розчиняють в MeOH (4 мл) і концентрованої HCl (2 мл) і обробляють Pd/C (10%, 150 мг). Суміш перемішують під H_2 протягом 12 годин, фільтрують і концентрують під вакуумом, щоб отримати N-(4-амінометилпіридин-2-іл)метансульфонамід (0,15 г, 97%), який використовується на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3: Методами, аналогічними описаним в прикладі 72 (стадія 1), але замінюючи трет-бутиловий ефір (3-амінометилбензил)карбамінової кислоти на N-(4-амінометилпіридин-2-іл)метансульфонамід (0,75 ммоль), отримують (2-метансульфоніламінопіридин-4-ілметил)амід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (320 мг) у вигляді твердої речовини. МС: 402 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3,24 (с, 3Н), 4,53 (д, $J=5,7$ Гц, 2Н), 6,97 (ушир.с, 2Н), 7,43 (м, 1Н), 7,63 (м, 1Н), 8,18 (м, 2Н), 8,33 (м, 1Н), 9,33 (с, 2Н), 9,52 (м, 1Н).

Приклад 77

(Тетрагідропіран-4-іл)амід 2-(5-метил-1.2.4)оксадіазол-3-іл)піримідин-5-карбонової кислоти



Стадія 1. До розчину метилового ефіру 2-метилсульфанілпіримідин-5-карбонової кислоти 1 (1 г, 5,43 ммоль) в ДХМ (60 мл) додають МСРВА (2,81 г, 16,29 ммоль) порціями при кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Додають розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1,6 г) у воді (60 мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 хв. Шар відділяють, водний шар екстрагують ДХМ (2х20 мл). Об'єднаний шар ДХМ промивають насиченим NaHCO_3 (3х20 мл), сушать (NaSO_4), фільтрують і концентрують під вакуумом, щоб отримати метиловий ефір 2-метансульфонілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини (1,05 г, 90%). МС: 217 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 3,41 (с, 3Н), 4,06 (с, 3Н), 9,44 (с, 2Н).

Стадія 2. До розчину метилового ефіру 2-метансульфонілпіримідин-5-карбонової кислоти 2 (2,5 г, 11,56 ммоль) в ДХМ (30 мл) додають розчин ціаніду тетрабутиламонію (3,1 г, 11,56 ммоль) у воді (30 мл) повільно, при кімнатній температурі. Суміш перемішують протягом 80 хв. Суміш промивають водою (2х20 мл), сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою хроматографією, елюючи 5-60% EtOAc в гептані, щоб отримати метиловий ефір 2-ціанопіримідин-5-карбонової кислоти (1,16 г, 61%) у вигляді твердої речовини. МС: 164 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 4,05 (с, 3Н), 9,37 (с, 2Н).

Стадія 3. До розчину метилового ефіру 2-ціанопіримідин-5-карбонової кислоти 3 (1 г, 6,13 ммоль) в MeOH (20 мл) при кімнатній температурі додають гідроксиламін гідрохлорид (0,64 г, 9,2 ммоль) і ацетат натрію (0,76 г, 9,2 ммоль). Отриману суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують у вакуумі. До залишку додають воду (30 мл), і осад фільтрують і двічі промивають водою. Тверду речовину сушать у вакуумній печі протягом ночі, щоб отримати метиловий ефір 2-(N-гідроксикарбамімідоїл)піримідин-5-карбонової кислоти (1,09 г, 91%) у вигляді твердої речовини. МС: 197 (М+Н).

Стадія 4. До розчину метилового ефіру 2-(N-гідроксикарбамімідоїл)піримідин-5-карбонової кислоти (900 мг, 4,59 ммоль) в піридині (15 мл) по краплях додають ацетилхлорид (432 мг, 5,5 ммоль). Отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години і нагрівають із зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчин охолоджують до кімнатної температури і концентрують у вакуумі. До залишку додають воду (30 мл) і суміш екстрагують EtOAc (3х20 мл). Об'єднаний органічний шар промивають насиченим

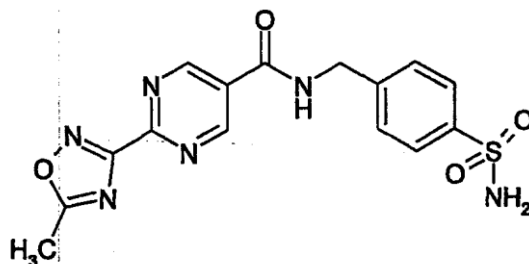
NaHCO_3 , сушать (NaSO_4), фільтрують і концентрують під вакуумом, щоб отримати метиловий ефір 2-(5-метил-[1,2,3]оксадіазо-3-іл)піримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини (900 мг, 89%). МС: 221 (М+Н).

Стадія 5. До розчину метилового ефіру 2-(5-метил-[1,2,3]оксадіазо-3-іл)піримідин-5-карбонової кислоти (900 мг) в MeOH (20 мл) додають розчин LiOH (100 мг) у воді (20 мл) при 0°C . Прибирають льодяну баню, і суміш перемішують ще 10 хв. Розчинник упарюють, і додають воду (20 мл). Водний розчин промивають ефіром (2х20 мл) і підкисляють 2н HCl до рН ~ 3 . Отриманий осад фільтрують, промивають водою і сушать у вакуумній печі протягом ночі, щоб отримати 2-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)піримідин-5-карбонову кислоту (350 мг, 37%) у вигляді твердої речовини. МС: 207 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2,73 (с, 3Н), 9,39 (с, 2Н).

Стадія 6. До розчину 2-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)піримідин-5-карбонової кислоти (50 мг, 0,24 ммоль) в ДХМ (10 мл) додають 1-[3-(диметиламіно)пропіл-3-етилкарбодіімід (50 мг, 0,26 ммоль) і N-гідроксибензотриазол (35 мг, 0,26 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішують протягом 10 хвилин і додають тетрагідропіран-4-іламін (27 мг, 0,26 ммоль). Суміш перемішують протягом ночі, промивають 2н HCl (1х5 мл), насиченим NaHCO_3 (1х5 мл), водою (1х5 мл), сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують під вакуумом. Залишок очищують колонковою хроматографією, елюючи 5% MeOH в ДХМ, щоб отримати (тетрагідропіран-4-іл)амід 2-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)піримідин-5-карбонової кислоти (33 мг) у вигляді твердої речовини. МС: 290 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,70 (м, 2Н), 2,04 (м, 2Н), 2,76 (с, 3Н), 3,59 (м, 2Н), 4,06 (м, 2Н), 4,28 (м, 1Н), 9,26 (с, 2Н); $\text{IC}_{50}=513,5$ нМ.

Приклад 78

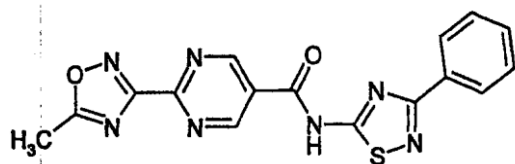
4-Сульфамойлбензоламід 2-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)піримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 77 (стадія 6), але замінюючи тетрагідропіран-4-іламін на 4-амінометилбензолсульфонамід отримують 4-сульфамойлбензоламід 2-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)піримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 375 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2,72 (с, 3Н), 4,61 (д, 2Н), 7,33 (с, 2Н), 7,56 (д, 2Н), 7,80 (д, 2Н), 9,39 (с, 2Н).

Приклад 79

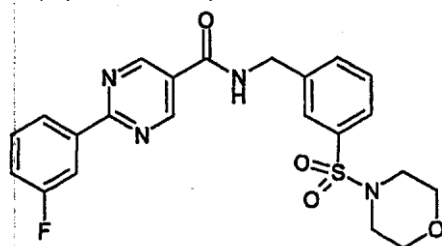
(3-Феніл-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)амід 2-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)піримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 77 (стадія 6), але замінюючи тетрагідропіран-4-іламін на 3-феніл-[1,2,4]тіадіазол-5-іламін отримують (3-феніл-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)амід 2-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)піримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 366 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,74 (с, 3H), 7,56 (м, 3H), 8,24 (м, 2H), 9,63 (с, 2H).

Приклад 80

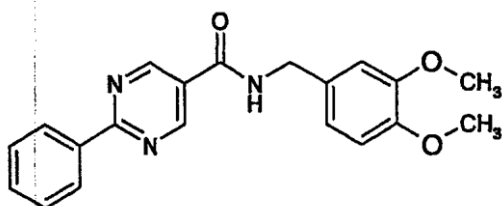
3-(Морфолін-4-сульфоніл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 5, але замінюючи анілін на 3-(морфолінсульфоніл)бензиламін, отримують 3-(морфолін-4-сульфоніл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 457 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2,88-3,10 (м, 4H), 3,65-3,85 (м, 4H), 4,78 (д, 2H), 6,88-7,05 (ушир.с, N-H), 7,18-7,35 (м, H), 7,40-7,60 (м, 2H), 7,60-7,80 (м, 3H), 8,10-8,35 (кв, 4H), 9,21 (с, 2H).

Приклад 81

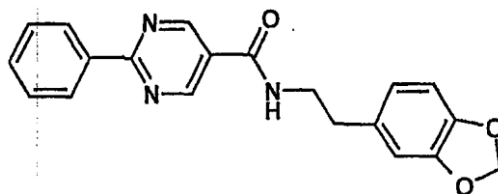
3,4-Диметоксилбензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 3,4-диметоксилбензиламін (0,3 ммоль), отримують 3,4-диметоксилбензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 350 (M+H).

Приклад 82

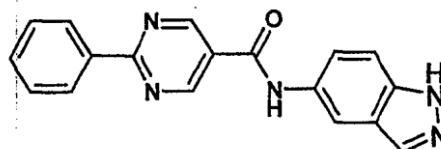
(2-Бензо[1,3]діоксол-5-ілетил)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 2-бензо[1,3]діоксол-5-ілетиламін гідрохлорид (0,3 ммоль) отримують (2-бензо[1,3]діоксол-5-ілетил)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 348 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2,91 (т, 2H), 3,74 (м, 2H), 5,98 (с, 2H), 6,20 (ушир.с, N-H), 6,65-6,83 (м, 3H), 7,54 (м, 3H), 8,49 (м, 2H), 9,08 (с, 2H); IC₅₀=2 нМ.

Приклад 83

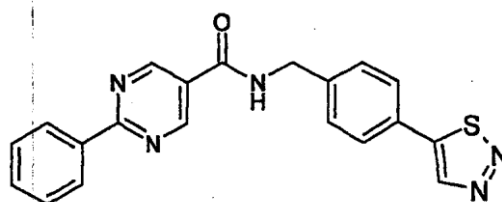
(1H-Індазол-5-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 1H-індазол-5-амін (0,3 ммоль) отримують (1H-індазол-5-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 316 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 6,99 (д, H), 7,06 (кв, H), 7,52-7,63 (м, 4H), 8,10 (с, H), 8,38 (д, H), 8,57 (м, 3H), 9,53 (с, H); IC₅₀=23 нМ.

Приклад 84

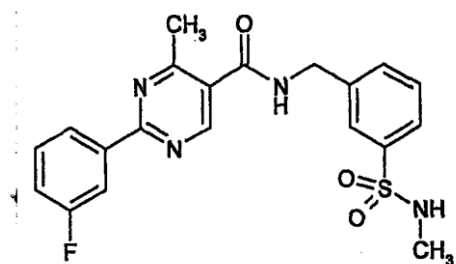
4-[1,2,3]Тіадіазол-5-іл)бензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 4-[1,2,3]тіадіазол-5-ілбензиламін (0,3 ммоль) отримують 4-[1,2,3]тіадіазол-5-іл)бензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 374 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 4,25 (д, 2H), 7,52-7,60 (м, 5H), 8,12 (д, 2H), 8,45 (м, 2H), 9,31 (с, 2H), 9,46 (ушир.с, N-H), 9,59 (с, H); IC₅₀=6,5 нМ.

Приклад 85

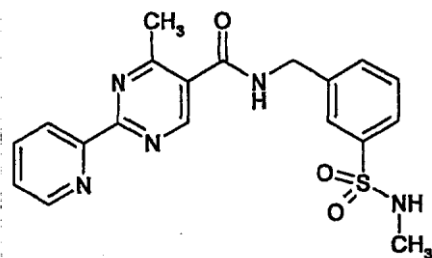
3-Метилсульфамоїлбензиламід 2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, описаними в прикладі 5, але замінюючи 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонову кислоту 2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбоною кислотою, і замінюючи анілін 3-амінометил-N-метилбензолсульфонамідгідрохлоридом, отримують 3-метилсульфамойлбензиламід 2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбоної кислоти у формі твердої речовини. МС: 415 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2,73 (с, 3H), 4,72 (д, 2H), 6,70 (ушир.с, N-H), 7,15-7,26 (м, H), 7,41-7,65 (м, 3H), 7,77 (д, H), 7,85 (с, N-H), 8,15 (д, H), 8,24 (д, H), 9,76 (с, H). IC₅₀=106 нМ.

Приклад 86

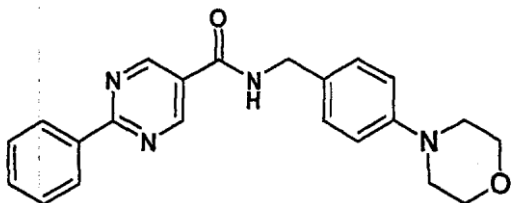
3-Метилсульфамойлбензиламід 4-метил-2-піридин-2-ілпіримідин-5-карбоної кислоти



Методами, описаними в прикладі 5, але замінюючи 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонову кислоту 4-метил-2-піридин-2-ілпіримідин-5-карбоною кислотою, і замінюючи анілін на 3-амінометил-N-метилбензолсульфонамід, отримують 3-метилсульфамойлбензиламід 4-метил-2-піридин-2-ілпіримідин-5-карбоної кислоти у формі твердої речовини. МС: 398 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2,54 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 4,62 (д, 2H), 7,23-7,42 (м, 3H), 7,48-7,60 (м, H), 7,61-7,68 (д, H), 7,78-7,93 (м, 2H), 8,37-8,44 (д, H), 8,51-8,62 (м, H), 8,67 (с, H).

Приклад 87

4-Морфолін-4-ілбензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбоної кислоти

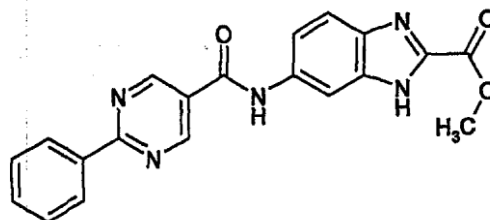


Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 4-морфолін-4-ілбензиламін, отримують 4-морфолін-4-ілбензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбоної

кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 375 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 3,18 (т, 4H), 3,88 (т, 4H), 4,62 (д, 2H), 6,48 (ушир.с, N-H), 6,92 (м, 2H), 7,29 (м, 2H), 7,47-7,58 (м, 3H), 8,50 (м, 2H), 9,16 (с, 2H); IC₅₀=12 нМ.

Приклад 88

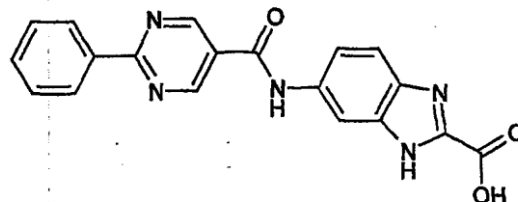
Метилловий ефір 6-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]-1H-бензоімідазол-2-карбоної кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на метилловий ефір 6-аміно-1H-бензоімідазол-2-карбоної кислоти отримують метилловий ефір 6-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]-1H-бензоімідазол-2-карбоної кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 374 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 3,95 (с, 3H), 7,52-7,63 (м, 5H), 7,70-7,82 (м, H), 8,29 (с, H), 9,38 (с, 2H), 10,68 (д, H).

Приклад 89

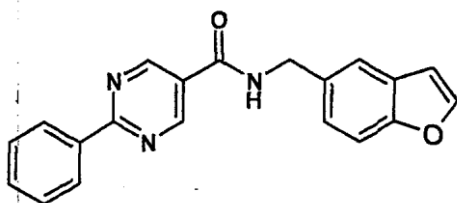
6-[(2-Фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]-1H-бензоімідазол-2-карбонова кислота



Розчин метилового ефіру 6-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]-1H-бензоімідазол-2-карбоної кислоти (0,44 ммоль) і LiOH (4,40 ммоль) в MeOH/вода/тетрагідрофуран (1:1:1, 60 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. MeOH і ТГФ упарюють у вакуумі і водну суміш підкисляють 5% HCl до pH ~2. Отриманий осад фільтрують, промивають водою (10 мл) і сушать, щоб отримати 6-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]-1H-бензоімідазол-2-карбонову кислоту у вигляді твердої речовини (115 мг). МС: 360 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 7,52-7,70 (м, 5H), 8,30 (с, H), 8,48 (м, 3H), 9,28 (с, H), 9,38 (с, 2H), 10,73 (с, N-H).

Приклад 90

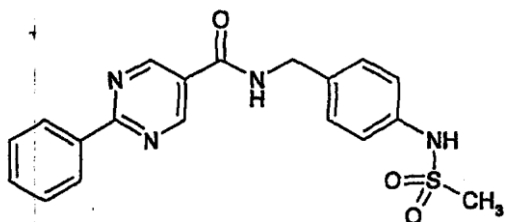
(Бензофуран-5-ілметил)амід 2-фенілпіримідин-5-карбоної кислоти



Методами, описаними в прикладі 5, але замінюючи 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонову кислоту 2-фенілпіримідин-5-карбоною кислотою, і замінюючи анілін С-бензофуран-5-ілметиламіном, отримують (бензофуран-5-ілметил)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у формі твердої речовини. МС: 330 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 4,79 (д, 2H), 6,58 (ушир.с, N-H), 6,78 (м, H), 7,32 (кв, H), 7,49-7,56 (м, 4H), 7,64 (с, H), 7,66 (д, 2H), 8,48 (м, 2H), 9,18 (с, 2H); $\text{IC}_{50}=7$ нМ.

Приклад 91

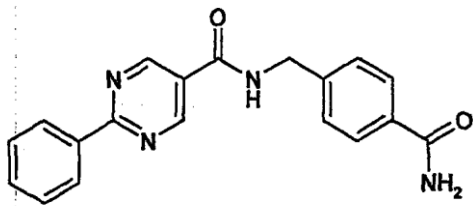
4-Метансульфоніламінобензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, описаними в прикладі 5, але замінюючи 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонову кислоту 2-фенілпіримідин-5-карбоною кислотою, і замінюючи анілін N-(4-амінометилфеніл)метансульфонамідом, отримують 4-метансульфоніламінобензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у формі твердої речовини. МС: 383 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{H}_2\text{O}-d_6$): δ 2,96 (с, 3H), 4,89 (д, 2H), 7,18 (д, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,51-7,63 (м, 3H), 7,84 (м, 2H), 8,27 (с, 2H), 9,36 (ушир.с, N-H).

Приклад 92

4-Карбамоїлбензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти

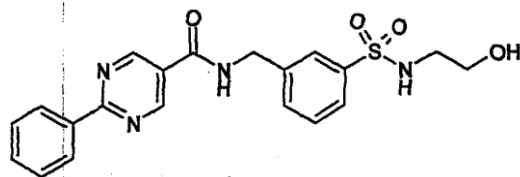


Методами, описаними в прикладі 5, але замінюючи 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонову кислоту 2-фенілпіримідин-5-карбоною кислотою, і замінюючи анілін 4-амінометилбензамідом, отримують 4-карбамоїлбензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у формі твердої речовини. МС: 333 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4,59 (д, 2H), 7,32 (с, N-H), 7,43 (д, 2H), 7,50-7,63 (м, 4H), 7,85 (д, 2H), 7,94 (с, H), 8,47 (м, 2H), 9,37 (с, 2H), 9,43 (т, N-H); $\text{IC}_{50}=16$ нМ.

Приклад 93

3-(2-Гідроксietилсульфамоїл)бензиламід 2-

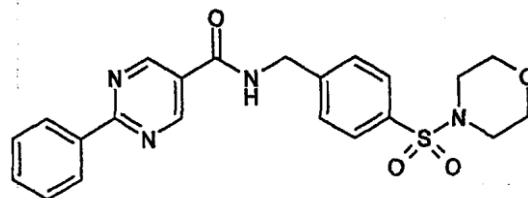
фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, описаними в прикладі 5, але замінюючи 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонову кислоту 2-фенілпіримідин-5-карбоною кислотою, і замінюючи анілін 3-амінометил-N-(2-гідроксietил)бензолсульфонамідгідрохлоридом, отримують 3-(2-гідроксietилсульфамоїл)бензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у формі твердої речовини. МС: 413 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 2,96 (т, 2H), 3,53 (т, 2H), 4,78 (д, 2H), 7,42-7,91 (м, 9H), 8,46 (м, 2H), 9,22 (с, 2H), 9,40 (ушир.с, N-H).

Приклад 94

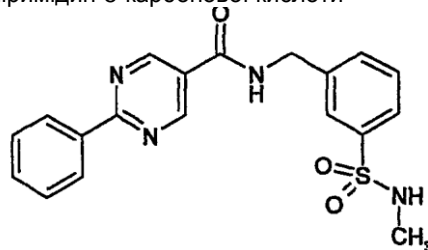
4-(Морфолін-4-сульфоніл)бензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, описаними в прикладі 5, але замінюючи 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонову кислоту 2-фенілпіримідин-5-карбоною кислотою, (0,35 ммоль) і замінюючи анілін 4-(морфолін-4-сульфоніл)бензиламіногідрохлоридом, отримують 4-(морфолін-4-сульфоніл)бензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у формі твердої речовини. МС: 439 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 2,96 (т, 4H), 3,70 (т, 4H), 4,73 (с, 2H), 7,53 (м, 3H), 7,65 (д, 2H), 7,77 (д, 2H), 8,49 (д, 2H), 9,26 (с, 2H).

Приклад 95

3-Метилсульфамоїлбензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти

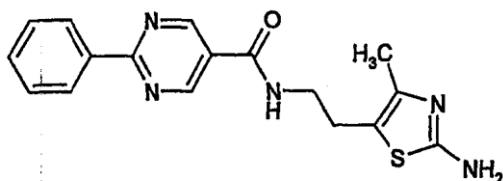


Методами, описаними в прикладі 5, але замінюючи 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонову кислоту 2-фенілпіримідин-5-карбоною кислотою, і замінюючи анілін 3-амінометил-N-метилбензолсульфонамідгідрохлоридом, отримують 3-метилсульфамоїлбензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у формі твердої речовини. МС: 383 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 2,53 (с, 3H), 4,71 (с, 2H), 7,26 (м, H), 7,46-7,80 (м, 7H), 7,87 (с, H), 8,49 (м, 2H), 9,24 (с,

2Н).

Приклад 96

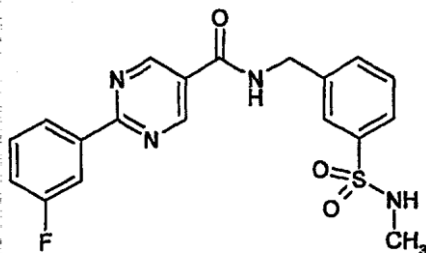
[2-(2-Аміно-4-метилтіазол-5-іл)етил]амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, описаними в прикладі 5, але замінюючи 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонову кислоту 2-фенілпіримідин-5-карбоною кислотою, (0,12 ммоль) і замінюючи анілін дигідробромідом 5-(2-аміноетилтіазол-2-іламіну, отримують [2-(2-аміно-4-метилтіазол-5-іл)етил]амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у формі твердої речовини. МС: 340 (М+Н); ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2,11 (с, 3Н), 2,92 (т, 2Н), 3,61 (кв, 2Н), 6,70 (ушир.с, N-H), 7,40-7,58 (м, 3Н), 8,37-8,54 (м, 2Н), 9,12 (с, 2Н).

Приклад 97

3-Метилсульфамойлбензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



Стадія 1: Посудина, що містить ДХМ (90 мл) і метиламін у воді (40% ваг., 7,5 ммоль), охолоджують у водяній бані з льодом при перемішуванні на магнітній мішалці. Додають 3-ціанобензолсульфонілхлорид (5 г, 2,49 ммоль) разом з ДХМ (10 мл), щоб змити задишки зі стінок посудини. Через 30 хв додають концентровану НСІ у воді при 0°C, доти, поки реакція не буде кислою (рН <4). Додають воду (50 мл) і видаляють ДХМ під вакуумом. Залишок фільтрують, щоб отримати 3-ціано-N-метилбензолсульфонамід у вигляді твердої речовини (99%). МС: 195 (М+Н); ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 2,76 (д, 3Н), 4,48 (ушир.с, N-H), 7,7 (т, 1Н), 7,9 (д, 1Н), 8,13 (д, 1Н), 8,19 (с, 1Н).

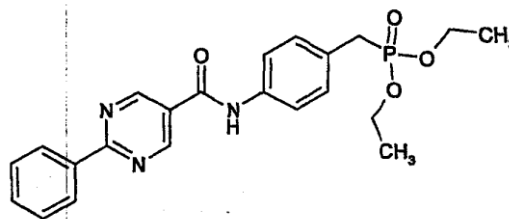
Стадія 2: До розчину 3-ціано-N-метилбензолсульфонамиду (4,88 г, 2,49 ммоль) в MeOH (160 мл) додають концентровану НСІ у воді (16 мл), а потім паладій-на-вугіллі (10% ваг., 50% ваг. води, 1,6 г). В альтернативному варіанті при перемішуванні магнітною мішалкою реакційну суміш вакууюють і протягом трьох циклів подають 1 атмосферу водню (з надувної кулі). Потім реакційну суміш залишають під 1 атмосферою водню при перемішуванні протягом 2 днів. Реакційну суміш фільтрують через целіт і додають свіжий паладій-на-вугіллі (10% ваг., 50% ваг. води, 1,6 г). Реакційну суміш перемішують протягом 24 годин під 1 атмосферою водню. Реакційну суміш фільтрують через целіт і фільтрат концентрують під вакуумом,

щоб отримати 3-амінометил-N-метилбензолсульфонамідгідрохлорид у вигляді твердої речовини (99%). МС: 201 (М+Н); ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 2,41 (д, 3Н), 4,12 (д, 2Н), 7,23-7,57 (м, 2Н), 7,70 (д, 1Н), 7,81 (д, 1Н), 8,49 (ушир.с, 3Н).

Стадія 3: До суміші 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (545 мг, 2,5 ммоль) в ДХМ (35 мл) додають оксалілхлорид (635 мг, 5 ммоль), а потім ДМФ (20 мкл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Додають безводний толуол (10 мл), і концентрують реакційну суміш під вакуумом. Залишок розчиняють в EtOAc (30 мл). Отриманий розчин додають до суміші 3-амінометил-N-метилбензолсульфонамідгідрохлориду (590 мг, 2,5 ммоль), карбонату натрію (530 мг, 5 ммоль) і води (10 мл) при 0°C. Отриману реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Приблизно 80% EtOAc видаляють під вакуумом і додають гептан, щоб осадити продукт. Осад збирають фільтруванням і двічі перекристалізують з EtOAc, щоб отримати 3-метилсульфамойлбензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (400 мг). Маточні розчини концентрують, і осад очищують флеш-хроматографією, щоб отримати додаткову кількість 3-метилсульфамойлбензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (130 мг) у вигляді порошку. МС: 401 (М+Н); ¹Н ЯМР (300 МГц, H₂O): δ 2,41 (д, 3Н), 4,64 (д, 2Н), 7,42-7,50 (м, 2Н), 7,57-7,70 (м, 4Н), 7,78 (с, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 8,31 (д, 1Н), 9,33 (с, 2Н), 9,53 (т, 1Н). IC₅₀=9,5 нМ.

Приклад 98

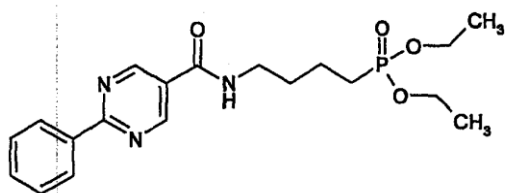
Діетиловий ефір {4-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]бензил}фосфонової кислоти



Методами, описаними в прикладі 5, але замінюючи 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонову кислоту 2-фенілпіримідин-5-карбоною кислотою, і замінюючи анілін діетиловим ефіром 4-(амінобензил)фосфонової кислоти, отримують діетиловий ефір {4-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]бензил}фосфонової кислоти у формі твердої речовини. МС: 426 (М+Н); ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 1,13 (т, 3Н), 1,32 (т, 3Н), 3,79 (кв, Н), 3,99 (кв, Н), 4,20 (м, 2Н), 5,91 (кв, 4,62 (д, Н), 7,27 (д, 3Н), 7,48 (с, 3Н), 7,67 (д, 2Н), 8,42 (д, 2Н), 9,28 (с, Н), 9,53 (с, Н); IC₅₀=38 нМ.

Приклад 99

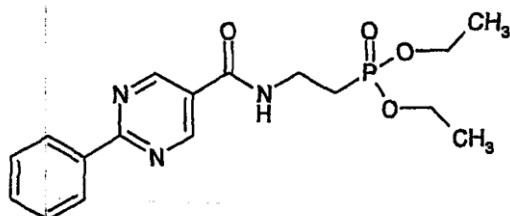
Діетиловий ефір {4-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]бутил}фосфонової кислоти



Методами, описаними в прикладі 5, але замінюючи 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонову кислоту 2-фенілпіримідин-5-карбоною кислотою, і замінюючи анілін оксалатом діетилового ефіру 4-(амінобутил)фосфонової кислоти, отримують діетиловий ефір {4-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]бутил}фосфонової кислоти у формі твердої речовини. МС: 392 (M+H); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,31 (т, 6H), 1,77 (м, 6H), 3,48 (кв, 2H), 3,97-4,19 (м, 4H), 7,40-7,58 (м, 3H), 7,84 (ушир.с, N-H), 8,40-8,57 (м, 2H), 9,23 (с, 2H); IC_{50} =23,5 нМ.

Приклад 100

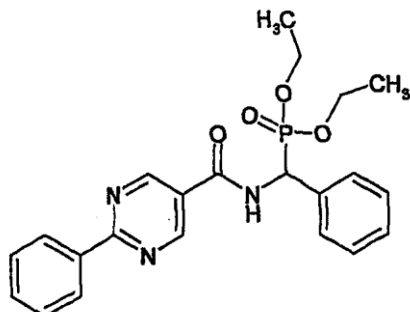
Діетиловий ефір {4-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]бутил}фосфонової кислоти



Методами, описаними в прикладі 5, але замінюючи 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонову кислоту 2-фенілпіримідин-5-карбоною кислотою, і замінюючи анілін оксалатом діетилового ефіру 4-(аміноетил)фосфонової кислоти, отримують діетиловий ефір {4-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]бутил}фосфонової кислоти у формі твердої речовини. МС: 364 (M+H); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,38 (т, 6H), 2,16 (м, 2H), 3,78 (м, 2H), 4,03-4,22 (м, 4H), 7,50 (м, 3H), 8,09 (ушир.с, N-H), 8,48 (м, 2H), 9,24 (с, 2H).

Приклад 101

Діетиловий ефір {феніл-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]метил}фосфонової кислоти

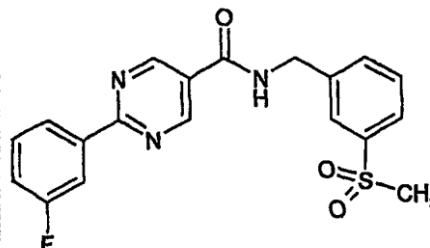


Методами, описаними в прикладі 5, але замінюючи 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонову кислоту 2-фенілпіримідин-5-карбоною кислотою, і замінюючи анілін гідрохлоридом діетилового ефіру (амінофенілметил)фосфонової кислоти, отримують діетиловий ефір {феніл-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]метил}фосфонової кислоти у фор-

мі твердої речовини. МС: 426 (M+H); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,13 (т, 3H), 1,32 (т, 3H), 3,70-3,90 (м, H), 3,90-4,08 (м, H), 4,09-4,31 (м, 2H), 5,88 (кв, H), 7,27 (м, 3H), 7,47 (м, 3H), 7,65 (д, H), 8,43 (м, 2H), 9,27 (с, 2H), 9,35 (д, N-H); IC_{50} =48 нМ.

Приклад 102

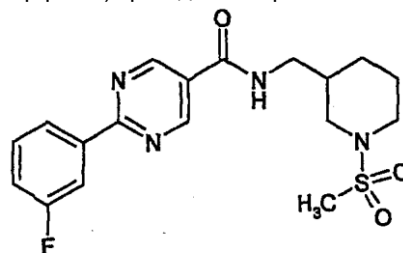
3-Метансульфонілбензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 5, але замінюючи анілін на 3-метансульфонілбензиламін, отримують 3-метансульфонілбензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 386 (M+H); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 3,12 (с, 3H), 4,93 (д, 2H), 7,24-7,37 (м, H), 7,48-7,70 (м, 2H), 7,77 (д, H), 7,88 (д, H), 7,98 (с, H), 8,20 (д, H), 8,34 (д, H), 9,25 (с, 2H).

Приклад 103

(1-Метансульфонілпіперидин-3-ілметил)амід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



Стадія 1: До розчину карбонату калію (13,94 ммоль) і трет-бутилового ефіру 3-амінометилпіперидин-1-карбонової кислоти (4,65 ммоль) в етилацетаті (30 мл) і воді (20 мл) додають розчин хлориду 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (4,65 ммоль) в етилацетаті (20 мл). Отриману суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш екстрагують етилацетатом, промивають водою, сушать (Na_2SO_4) і концентрують під вакуумом, щоб отримати трет-бутиловий ефір 3-((2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти у формі твердої речовини. МС 415 (M+H); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,47 (с, 9H), 1,55-2,22 (м, 5H), 2,90-4,90 (м, 6H), 7,15-7,25 (м, H), 7,41-7,53 (м, H), 7,56 (ушир.с, NH), 8,18 (д, H), 8,29 (д, H), 9,21 (с, 2H).

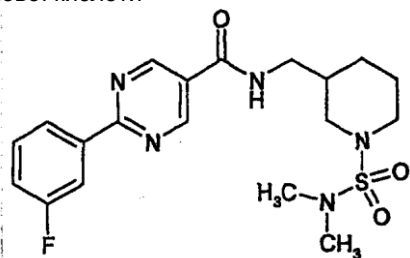
Стадія 2: Газоподібний хлористий водень барботується в розчин трет-бутилового ефіру 3-((2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-карбонової кислоти (3,76 м) в ДХМ (20 мл), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрують під вакуумом, щоб

отримати гідрохлорид (піперидин-3-ілметил)аміду 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС 415 (M+H); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,22-1,50 (м, 2H), 1,68-1,90 (м, H), 1,90-2,06 (ушир.с, 2H), 2,06-2,17 (ушир.с, 6H), 2,73-3,04 (м, 2H), 3,24-3,50 (м, H), 7,24-7,35 (м, H), 7,48-7,60 (м, H), 8,19 (д, H), 8,34 (д, H), 9,23 (с, 2H).

Стадія 3: Метансульфонілхлорид (0,523 ммоль) додають до розчину, що перемішується гідрохлориду (піперидин-3-ілметил)аміду 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (0,523 ммоль) і триетиламіну (2,62 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C. Суміш перемішують при 0°C протягом години, а потім при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш промивають водою (20 мл). Органічний шар відділяють, сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують під вакуумом. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc , щоб отримати (1-метансульфонілпіперидин-3-ілметил)амід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 393 (M+H); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,43-1,95 (м, 4H), 2,10-2,23 (шир.с, H), 3,04-3,50 (м, 5H), 3,60-3,78 (м, H), 6,71-6,90 (ушир.с, N-H), 7,18-7,23 (м, H), 7,42-7,57 (м, H), 8,18-8,37 (кв, 2H), 9,20 (с, 2H).

Приклад 104

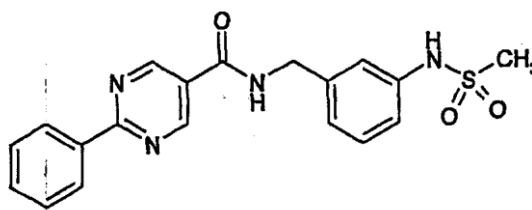
(1-Диметансульфамойлпіперидин-3-ілметил)амід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



Диметансульфонілхлорид (0,632 ммоль) додають до перемішувального розчину (піперидин-3-ілметил)аміду тригідрохлориду 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (0,632 ммоль) і триетиламіну (3,16 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C. Суміш перемішують при 0°C протягом години, а потім при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють ДХМ (10 мл) і промивають водою (30 мл). Органічний шар відділяють, сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують під вакуумом. Залишок розтирають з EtOAc , щоб отримати (1-диметансульфамойлпіперидин-3-ілметил)амід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (245 мг) у вигляді твердої речовини. МС: 422 (M+H); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 1,37-1,69 (м, 2H), 1,74-1,92 (м, 2H), 2,03-2,17 (ушир.с, H), 2,81 (с, 6H), 3,09-3,20 (м, H), 3,21-3,50 (м, 4H), 3,60-3,75 (м, H), 6,83-6,98 (ушир.с, N-H), 7,16-7,28 (м, H), 7,42-7,55 (м, H), 8,16-8,33 (кв, 2H), 9,20 (с, 2H).

Приклад 105

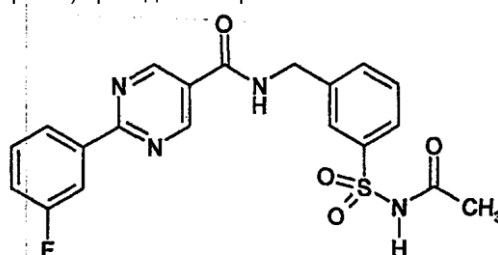
3-Метансульфоніламінобензиламід 2-(феніл)піримідин-5-карбонової кислоти



Метансульфонілхлорид (0,553 ммоль) додають до перемішувального розчину 3-амінобензиламіду 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти (приклад 115, 0,526 ммоль) і триетиламіну (1,05 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом години. Реакційну суміш гасять 5% HCl і екстрагують ДХМ (20 мл). Органічну фазу відділяють, промивають водою (20 мл) і сольовим розчином (20 мл), сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують під вакуумом. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи 0-5% MeOH в ДХМ, щоб отримати 3-метансульфоніламінобензиламід 2-(феніл)піримідин-5-карбонової кислоти (200 мг) у вигляді твердої речовини. МС: 383 (M+H); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 3,41 (с, 3H), 4,76-4,72 (м, 2H), 7,00 (ушир.с, N-H), 7,05-7,23 (м, 2H), 7,27-7,60 (м, 5H), 8,40-8,53 (м, 2H), 9,16 (с, 2H).

Приклад 106

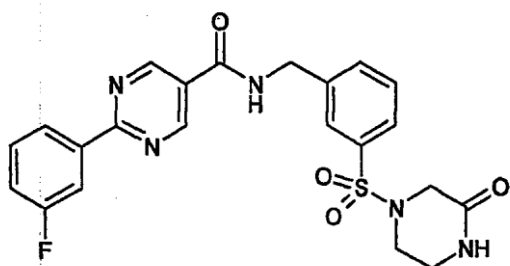
3-Ацетилсульфамойлбензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



До розчину карбонату калію (1,22 ммоль) і N-ацетил-3-амінометилбензолсульфонаміду (1,22 ммоль) в EtOAc (10 мл) і воді (10 мл) додають розчин хлориду 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти (1,22 ммоль) в ацетаті (10 мл) при 0°C і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш підкисляють 5% HCl до pH 2-3 і екстрагують EtOAc . Органічний шар відділяють, промивають водою і сольовим розчином, сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують під вакуумом. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc , щоб отримати 3-ацетилсульфамойлбензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 429 (M+H); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 3,95-4,00 (д, 3H), 4,85 (с, 3H), 7,22-7,34 (м, H), 7,41-7,62 (м, H), 7,66-7,83 (д, 2H), 7,88-7,95 (д, H), 8,04 (с, H), 8,12-8,23 (м, H), 8,26-8,37 (д, H), 9,26-9,34 (м, 2H).

Приклад 107

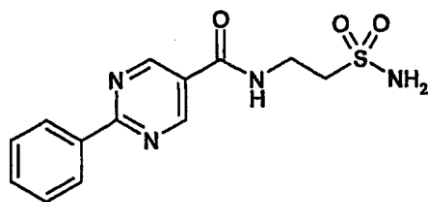
3-(3-Оксопіперіазин-1-сульфоніл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 106, але замінюючи N-ацетил-3-амінометилбензолсульфонамід на 4-(3-амінометилбензолсульфоніл)піперазин-2-он, отримують 3-(3-оксопіперазин-1-сульфоніл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 470 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3,16 (з, 4Н), 3,57 (с, 2Н), 4,63 (д, 2Н), 7,34-7,47 (м, Н), 7,56-7,77 (м, 4Н), 7,80 (с, N-H), 8,01-8,18 (м, 2Н), 8,28 (д, Н), 9,29 (с, 2Н), 9,45 (т, N-H).

Приклад 108

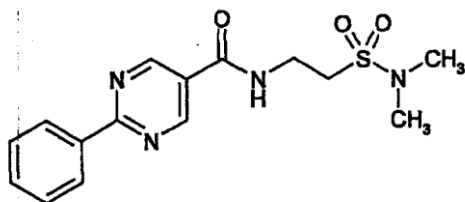
(2-Сульфамілетил)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



До розчину хлориду 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти (1,51 ммоль) і амід 2-аміноетансульфонової кислоти (1,51 ммоль) в ДХМ (15 мл) додають діізопропілетиламін (4,53 ммоль). Отриману суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш концентрують під вакуумом. Залишок промивають водою і ДХМ, щоб отримати (2-сульфамілетил)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 307 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3,25 (кв, 2Н), 3,67 (м, 2Н), 6,93 (с, N-H), 7,47-7,60 (м, 3Н), 8,36-8,48 (м, 2Н), 8,92-9,15 (м, N-H), 9,16-9,36 (м, 2Н); $\text{IC}_{50}=55$ нМ.

Приклад 109

(2-Диметилсульфамілетил)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти

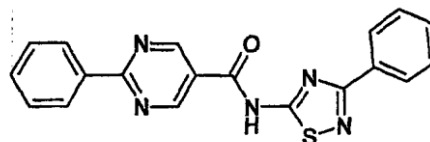


Методами, аналогічними описаним в прикладі 108, але замінюючи амід 2-аміноетансульфонової кислоти амідом 2-диметиламіноетансульфонової кислоти, отримують (2-диметилсульфамілетил)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 334 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2,76 (с, 6Н), 3,29 (т, 2Н), 3,62-3,73 (м, 2Н), 7,45-

7,60 (м, 3Н), 8,42 (м, 2Н), 9,06 (ушир.с, N-H), 9,20 (с, 2Н); $\text{IC}_{50}=82$ нМ.

Приклад 110

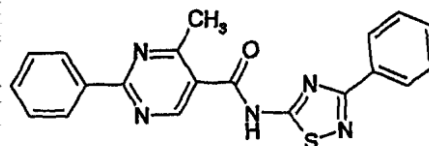
(3-Феніл-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



До суспензії 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти (400 мг, 2 ммоль) в ДХМ (10 мл) додають оксалілхлорид (0,2 мл, 2,3 ммоль) при 0°C , а потім ДМФ (0,23 мл, 3 ммоль). Суміш перемішують при 0°C протягом 20 хвилин, нагрівають до кімнатної температури і перемішують ще 20 хв. Суміш концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в ДХМ і додають 3-феніл-[1,2,4]тіадіазол-5-іламін (248 мг, 1,4 ммоль), а потім NMP (0,5 мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом двох годин і концентрують у вакуумі. Залишок розтирають з ДХМ, щоб отримати (2-диметилсульфамілетил)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти (300 мг) у вигляді твердої речовини. МС: 360 (М+Н); $\text{IC}_{50}=30$ нМ.

Приклад 111

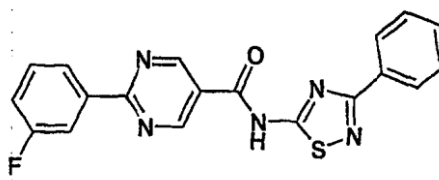
(3-Феніл-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)амід 4-метил-2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 110, але замінюючи 2-фенілпіримідин-5-карбонову кислоту на 4-метил-2-фенілпіримідин-5-карбонову кислоту, отримують (3-феніл-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)амід 4-метил-2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти. МС: 374 (М+Н); ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2,77 (с, 3Н), 7,54-7,60 (м, 6Н), 8,23 (д, 2Н), 8,48 (д, 2Н), 9,22 (с, 1Н), 13,88 (с, 1Н).

Приклад 112

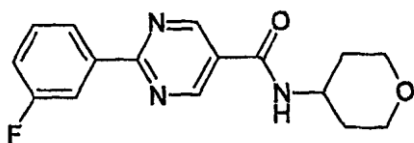
(3-Феніл-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)амід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 110, але замінюючи 2-фенілпіримідин-5-карбонову кислоту на 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонову кислоту, отримують (3-феніл-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)амід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти. МС: 378 (М+Н).

Приклад 113

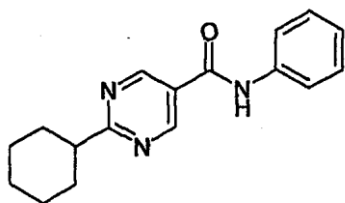
(Тетрагідропіран-4-іл)амід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 110, але замінюючи 2-фенілпіримідин-5-карбонову кислоту на 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонову кислоту і замінюючи 3-феніл-[1,2,4]тіадіазол-5-іламін на тетрагідропіран-4-іламін, отримують (тетрагідропіран-4-іл)амід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти. МС: 302 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 1,60-1,64 (м, 2H), 1,81-1,84 (д, 2H), 3,33 (с, 2H), 3,38-3,45 (т, 2H), 3,88-3,92 (д, 2H), 4,02-4,06 (м, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,62 (кв, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,70 (д, 1H), 9,27 (с, 2H).

Приклад 114

Феніламід 2-циклогексилпіримідин-5-карбонової кислоти



Стадія 1. До розчину циклогексанкарбоксамідин гідрохлориду (1 г, 7,9 ммоль) в безводному ДМФ (15 мл) додають натрієву сіль 3,3-диметокси-2-карбометоксипроп-1-ен-1-оксиду (1,82 г, 9,2 ммоль), і реакційну суміш нагрівають при 100°C під N₂ протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають воду (59 мл). Суміш екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають насиченим водним сольовим розчином, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі, щоб отримати метиловий ефір 2-циклогексилпіримідин-5-карбонової кислоти (0,5 г, 29%) у вигляді твердої речовини. МС: 221 (M+H).

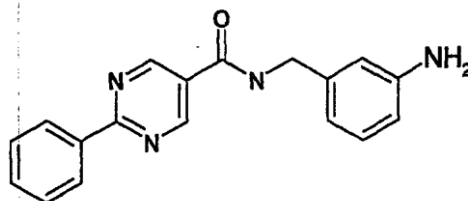
Стадія 2. Розчин метилового ефіру 2-циклогексилпіримідин-5-карбонової кислоти (0,97 г, 4,39 ммоль) і водний LiOH (1M, 4,39 мл) в MeOH (6 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. MeOH видаляють під вакуумом, і водний розчин обробляють 3N HCl, щоб скорегувати pH в межах між 2 і 3. Отриманий осад фільтрують, промивають водою і сушать під вакуумом, щоб отримати 2-циклогексилпіримідин-5-карбонову кислоту (0,2 г, 22%) у вигляді порошку. МС: 207 (M+H).

Стадія 3. Суміш 2-циклогексилпіримідин-5-карбонової кислоти (100 мг, 0,48 ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (74,2 мг, 0,55 ммоль) і PS-DCC (505 мг, 1,28 ммоль/г, 0,65 ммоль) в ДМФ (8 мл) струшують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин і додають анілін (30 мг, 0,32 ммоль). Суміш струшують при кімнатній температурі протягом 18 годин додають PS-трисамін (388 мг, 3,75 ммоль/г, 1,45 ммоль), і суміш постійно струшують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Осад фільтрують і промивають ДХМ. Фільтрат концентрують під вакуумом, щоб отримати феніламід 2-

циклогексилпіримідин-5-карбонової кислоти (45,6 мг, 51%) у вигляді твердої речовини. МС: 282 (M+H); IC₅₀=4960 нМ.

Приклад 115

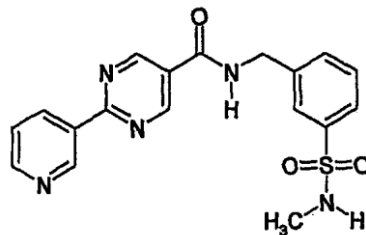
3-Амінобензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 8, але замінюючи 2,2-діоксо-2,3-дигідро-1H-2-лямбда*6*-бензо[с]ізотіазол-5-іламін на 3-амінобензиламін, отримують 3-амінобензиламід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 305; (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 4,52 (с, 2H), 6,60-6,75 (м, 2H), 6,77 (ушир.с, N-H), 7,07 (т, H), 7,47-7,59 (м, 3H), 8,44-8,53 (м, 2H), 9,23 (с, 2H).

Приклад 116

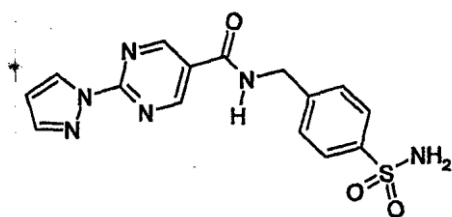
3-Метилсульфамойлбензиламід 2-(3-піридил)піримідин-5-карбонової кислоти



Суміш гідрохлориду 2-(3-піридил)піримідин-5-карбонової кислоти (237 мг, 1 ммоль) і О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N,N-тетраметилуроній гексафторфосфату (380 мг, 1 ммоль) в сухому ДМФ (15 мл) обробляють діізопропілетиламіном (0,36 мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додають розчин гідрохлориду 3-метилсульфамойлбензиламіну (355 мг, 1,5 ммоль), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчинник видаляють, і залишок розподіляють між EtOAc і насиченим водним NaHCO₃. Органічну фазу відділяють, промивають водою і сольовим розчином, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують під вакуумом. Суміш розтирають з EtOAc. Отриману тверду речовину фільтрують, промивають ефіром, щоб отримати 3-метилсульфамойлбензиламід 2-(3-піридил)піримідин-5-карбонової кислоти (185 мг, 48%). МС: 384 (M+H); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 2,43 (д, 3H), 4,65 (д, 2H), 7,45-7,55 (кв, 1H), 7,60-7,75 (м, 3H), 7,80 (с, 1H), 8,72-8,80 (м, 2H), 9,35 (с, 2H), 9,55 (м, 2H).

Приклад 117

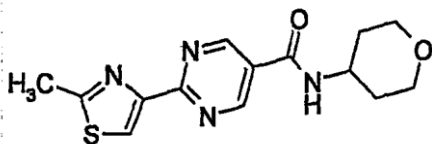
4-Сульфамойлбензиламід 2-піразол-1-іліпіримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 116, але замінюючи гідрохлорид 2-(3-піридил)піримідин-5-карбонової кислоти на 2-піразол-1-ілпіримідин-5-карбоніву кислоту і замінюючи 3-метилсульфамойлбензиламінгідрохлорид на 4-амінометилбензолсульфонамідгідрохлорид, отримують 4-сульфамойлбензиламід 2-піразол-1-ілпіримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 359 (M+H); IC₅₀=266 нМ.

Приклад 118

(Тетрагідропіран-4-іл)амід 2-(2-метилтіазол-4-іл)піримідин-5-карбонової кислоти



Методами, аналогічними описаним в прикладі 116, але замінюючи гідрохлорид 2-(3-піридил)піримідин-5-карбонової кислоти на 2-(2-метилтіазол-4-іл)піримідин-5-карбоніву кислоту і замінюючи 3-метилсульфамойлбензиламінгідрохлорид на тетрагідропіран-4-іламін, отримують (тетрагідропіран-4-іл)амід 2-(2-метилтіазол-4-іл)піримідин-5-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини. МС: 305 (M+H); IC₅₀=82 нМ.

Дотримуючись загальних методів, описаних в наведених вище прикладах, можна приготувати наступні сполуки:

(тіофен-2-ілметил)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
(4-метилоксазол-2-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
етиловий ефір метоксіміно-2-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]тіазол-4-іл} оцтової кислоти,
(5-метилсульфаніл-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
етиловий ефір 2-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]бензотіазол-5-карбонової кислоти,
(1-феніл етил)амід (R)-2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
(1-карбамімідоїлпіперидин-4-ілметил)амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
амід 5-[(2-фенілпіримідин-5-карбоніл)аміно]-1H-індол-3-карбонової кислоти,
[3-(2-амінотіазол-4-іл)феніл]амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
{4-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)етил]тіазол-2-іл} амід 2-фенілпіримідин-5-карбонової кислоти,
[2-(піролідин-1-сульфоніл)етил]амід 2-(3-

фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
трет-бутиловий ефір [3-({[2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбоніл]аміно} метил)бензил]карбамінової кислоти,

3-[(піридин-2-ілметил)сульфамойл]бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-(3-гідрокси-2,2-диметилпропілсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-(2-гідрокси-2-

метилпропілсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-[(тетрагідропіран-4-ілметил)сульфамойл] бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,

3-(4-гідроксибутилсульфамойл)бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,
3-[2-(2-

гідроксіетокси)етилсульфамойл]бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,

3-[(тетрагідрофуран-2-ілметил)сульфамойл]бензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,

3-ізобутилсульфамойлбензиламід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,

(5-ізопропілсульфамойлпіридин-3-ілметил)амід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,

(5-метилсульфамойлпіридин-3-ілметил)амід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,

(2-метилсульфамойлпіридин-4-ілметил)амід 2-(3-фторфеніл)піримідин-5-карбонової кислоти,

(2-метилсульфамойлпіридин-4-ілметил)амід 2-(3-фторфеніл)-4-метил-піримідин-5-карбонової кислоти, і

(5-ізопропілсульфамойлпіридин-3-ілметил)амід 2-(3-фторфеніл)-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти.

ПРОТОКОЛИ АНАЛІЗУ «IN VITRO» ДЛЯ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ІНГІБІТОРІВ ГЕМОПОЕТИЧНОЇ PGD2 СИНТАЗИ

Сполуки даного винаходу можуть бути протестовані на активність ферментативного інгібування PGD2 синтази відповідно до одного з наведених нижче методів аналізу.

Метод аналізу 1: Аналіз поляризації флуоресценції

Як описано в публікації PCT WO 2004/016223, приклад II.

Метод аналізу 2: Метод імуноферментного аналізу (ІФА)

I. Аналітичні розчини

а. Приготування буфера 0,1 М K₂HPO₄/KH₂PO₄ (pH 7,4)

Приготувати 0,1 М K₂HPO₄ з 1М K₂HPO₄ (Sigma, № кат. P-8709)

Приготувати 0,1 М K₂HPO₄ з порошку K₂HPO₄ (Fisher, BP363-500)

Змішати 0,1 М K₂HPO₄ з 0,1 М KH₂PO₄, щоб скорегувати pH до 7,4.

б. Приготування 0,5% γ-глобуліну

Додати 0,1 г γ-глобулін (Sigma, № кат. G-5009) до 20 мл буфера 0,1 М K₂HPO₄/KH₂PO₄ (pH 7,4), і приготувати аліквати в 1-мл/пробірках і зберігати їх при -80°C.

с. Приготування 100 мМ GSH

Додати 307 мг GSH (Sigma, № кат. G-6529) до 10 мл буфера 0,1 М K_2HPO_4/KH_2PO_4 (pH 7,4) і зберігати при -80°C.

d. Приготування реакційного буфера:

198 мл буфера 0,1 М K_2HPO_4/KH_2PO_4 (pH 7,4)

2 мМ GSH Готують з 100 мМ GSH

0,4 г гліцерину

2 мл 0,5% γ -глобуліну

Додати 0,4 г гліцерину і 2 мл 0,5% γ -глобуліну до 198 мл буфера 0,1 М K_2HPO_4/KH_2PO_4 (pH 7,4).

Додати 0,4 мл 100 мМ GSH до 19,6 мл реакційного буфера перед аналізом (достатньо для двох 96-ямкових планшет).

e. Приготування стоп-розчину $FeCl_2$ /лимонна кислота: (8 мг/мл $FeCl_2$, 0,1 М лимонної кислоти)

Додати 40 мг свіжоприготованого $FeCl_2$ (IGN, № кат. 158046) до 5 мл 0,1 М лимонної кислоти (Sigma, № кат. C0759).

f. Приготування реагенту MOX:

10% EtOH Додати 1 мл EtOH до 9 мл надчистої H_2O

Розчинити 0,1 г метоксиламіну (Cayman, № кат. 400036Z) в 10% EtOH (10 мл).

Додати 0,82 г ацетату натрію (Cayman, № кат. 400037) до розчину MOX і розчинити.

II. Матеріали і методи

Диметилсульфоксид (ДМСО; Sigma; № кат. D2650)

Набір для експрес-ІФА простагландин D2-MOX (Cayman Chemical, № кат. 500151)

Перед аналізом охолодити на льоді 10 мл ацетону в поліпропіленових пробірках і чисті 96-ямкові планшети. Всі процедури, крім розчинення сполук виконуються на льоді.

III. Розведення сполуки

1. Розведення сполуки в ДМСО

Об'єм вихідних розчинів ДМСО (мкл)	ДМСО (мкл)	Концентрація сполуки (мМ)
4 мкл 10 мМ	6 мкл	4
3 мкл 4 мМ	6 мкл	1,3333
3 мкл 1,33 мМ	6 мкл	0,4444
3 мкл 0,44 мМ	6 мкл	0,1481
3 мкл 0,148 мМ	6 мкл	0,0494
3 мкл 0,049 мМ	6 мкл	0,0165
3 мкл 0,016 мМ	6 мкл	0,0055

2. Додають 2 мкл кожної з вказаних вище концентрацій сполуки до 38 мкл реакційного буфера в 96-ямкових планшетах і перемішують.

IV. Приготування розчинів ферменту і субстрату

1. Приготування 0,39 нг/мкл розчину ферменту (0,35 нг/мкл на кінцевому етапі після додавання сполуки).

Змішати 4 мкл 4 мг/мл людської h-PGDS з 396 мкл реакційного буфера (щоб отримати концентрацію ферменту 40 мкг/мл). Додати 46,8 мкл 40 мкг/мл h-PGDS до 4,753 мл реакційного буфера, щоб отримати сумарний об'єм 4,8 мл.

2. Приготування розчину субстрату (PGH2): Додати 0,375 мл 0,1 мг/мл PGH2 до 1,625 мл ацетону.

V. Ферментативна реакція:

2. Додати 60 мкл реакційного буфера і 6,6 мкл 5% ДМСО в реакційному буфері в ямки з негативним контролем в планшеті.

3. Додати 6,6 мкл розбавленої сполуки в реакційному буфері до ямок сполуки і перемішати.

4. Додати 6,6 мкл 5% ДМСО в реакційному буфері до ямки позитивного контролю.

5. Інкубувати планшету на льоді щонайменше 30 хв.

6. Додати 20 мкл розчину субстрату (PGH2) до ямки сполуки, позитивного і негативного контролю в 96-ямковому планшеті з U-подібним дном на льоді.

7. Висушити планшету в холодній кімнаті приблизно 25-28 хв.

8. Додати піпеткою 45 мкл розчину ферменту (вище) в 96-ямкові планшети з висушеною PGH2 і перемішати 3 рази. Інкубувати на льоді 1 хв.

9. Додати 45 мкл розчину $FeCl_2$ в кожну ямку і перемішати.

10. Додати 90 мкл розчину MOX і перемішати.

11. Інкубувати 30 хв при 60°C.

12. Розбавити зразки 2500X буфером ІФА.

VI. Аналіз ІФА

Провести аналіз відповідно до методу для набору ІФА, наданого Cayman. Загальний рівень PGD2 (пкг/мл) визначали в зразках за допомогою набору ІФА (Cayman Chemical, № кат. 500151)

Розрахувати кількість PGD2, як показано нижче.

Розрахунковий % позитивного контролю відповідно до наведеного нижче рівняння;

%Позитивного контролю = (значення сполуки - негативний контроль)/(позитивне значення - значення негативного контролю)х100.

%Позитивного контролю = (значення сполуки - негативний контроль) х100

(позитивне значення - значення негативного контролю)

Значення сполуки = рівням PGD2 (пкг/мл), отриманим зі стандартної кривої в аналізі ІФА для зразків із сполукам

Значення негативного контролю = рівням PGD2 (пкг/мл), отриманим зі стандартної кривої в аналізі ІФА для зразків без ферменту

Значення позитивного контролю = рівням PGD2 (пкг/мл), отриманим і стандартної кривої в аналізі ІФА для зразків з ферментом, але без сполуки

IC_{50} визначаються підгонкою в програмі Excel, щоб отримати значення x при $y=1/2Y_{max}$ з використанням логістичної 4-параметричної моделі для кривих IC_{50} .

Результати

Сполуки, що складають предмет даного винаходу, забезпечують 50% інгібування при аналізі поляризації флуоресценції або аналізі ІФА при концентраціях в діапазоні від приблизно 1 нмоль/л до приблизно 30 мкмоль/л. IC_{50} для прикладів 8, 9, 33, 34, 82, 83, 84 і 114, отримані при аналізі поляризації флуоресценції, і IC_{50} для прикладів 1, 30,

38, 40, 45, 48, 49, 51, 54, 55, 56, 63, 65, 68, 71, 85, 93, 97, 108, 109, 110, 117 і 118 отримані при аналізі ІФА, наводяться в розділі «ПРИКЛАДИ» цього документа.

Даний винахід може бути реалізований в інших конкретних формах, не змінюючи суті винаходу або його основних характеристик.