



УКРАЇНА

(19) UA (11) 88648 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/497 (2009.01)

A61K 31/445

A61K 31/44

C07D 401/00

C07D 403/00

C07D 405/00

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

(54) ІНГІБІТОРИ c-fms КІНАЗИ

1

2

(21) а200704498

(22) 20.10.2005

(24) 10.11.2009

(86) PCT/US2005/037868, 20.10.2005

(31) 60/621,211

(32) 22.10.2004

(33) US

(31) 60/670172

(32) 11.04.2005

(33) US

(46) 10.11.2009, Бюл.№ 21, 2009 р.

(72) ІЛЛІГ КАРЛ, US, БАЛЛЕНТАЙН ШЕЛЛІ К., US,  
ЧЕН ДЖИНШЕНГ, CN/US, МЕЕГАЛЛА САНАТ,  
LK/US, РУДОЛЬФ М., US, УОЛЛ МАРК, CA/US,  
УІЛСОН КЕН, US, ДЕСЖАРЛЕ РЕНЕ, US, МОЛ-  
ЛОЙ КРІСТОФЕР, US, МЕНТІ КАРЛ, US, ФЛОРЕС  
КРІСТОФЕР, US

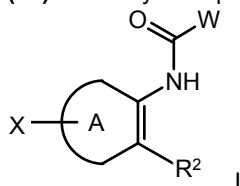
(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(56) WO0027820

CHEMICAL ABSTRACTS, 01 January 2004,  
Columbus, Ohio, US; abstract no. 712290-43-2,CHEMICAL ABSTRACTS, 01 January 2004,  
Columbus, Ohio, US; abstract no. 701272-70-0,CHEMICAL ABSTRACTS, 24 April 2003, Columbus,  
Ohio, US; abstract no. 443895-82-7,CHEMICAL ABSTRACTS, 28 November 1988,  
Columbus, Ohio, US; abstract no. 93730-20-2,MOFIETT ET AL. JOL. MED. CHEM. vol. 14, no. 10,  
1971, pages 963 - 968

J. COMB. CHEM. vol. 3, 2001, pages 546 - 553

(57) 1. Сполуки Формули I:

або їх сольват, гідрат, таутомер або фармацевти-  
чно прийнятна сіль, де:

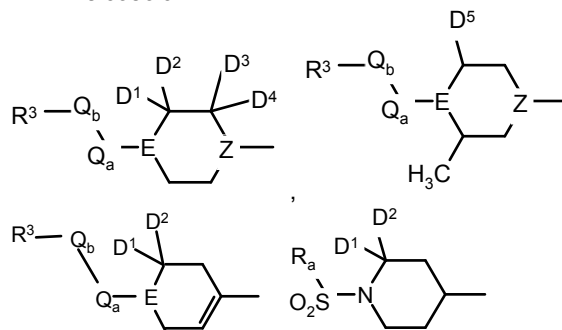
А являє собою

феніл або піридил, кожен з яких може бути замі-  
щений одним замісником, вибраним з хлору, фто-  
ру, метилу, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(алкіл), -N(алкіл)<sub>2</sub>, -  
S(алкіл), -O(алкіл) або 4-амінофеніл;

W являє собою

піроліл, імідазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, 1,2,4-  
триазоліл або фураніл, кожен з яких може бути  
приєднаний через будь-який атом вуглецю, де  
піроліл, імідазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, 1,2,4-  
триазоліл або фураніл можуть містити один заміс-  
ник, вибраний з -Cl, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OMe або -CF<sub>3</sub>,  
приєднаний до будь-якого іншого вуглецю;R<sup>2</sup> являє собоюциклоалкіл, тіофеніл, дигідросульфонпіраніл,  
феніл, фураніл, тетрагідропіридил або дигідропі-  
раніл, кожен з яких незалежно може бути заміще-  
ний одним або двома замісниками, кожен з яких  
вибраний з наступного: хлор, фтор та C<sub>(1-3)</sub>алкіл,  
за умови, що тетрагідропіридил приєднаний до  
кільця А - через вуглець-вуглецевий зв'язок;

X являє собою

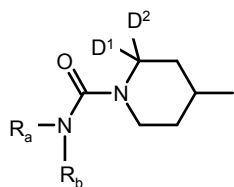


або

(13) C2

(11) 88648

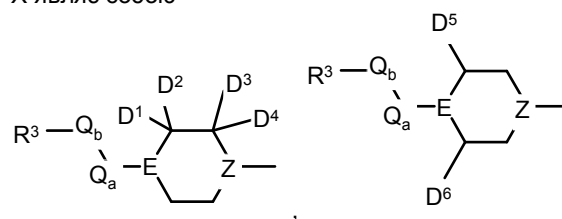
(19) UA



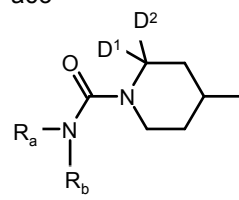
Z являє собою  
CH або N;  
D<sup>1</sup> та D<sup>2</sup> кожний являє собою  
водень або, взяті разом, утворюють подвійний зв'язок з киснем;  
D<sup>3</sup> та D<sup>4</sup> кожний являє собою  
водень або, взяті разом, утворюють подвійний зв'язок з киснем;  
D<sup>5</sup> являє собою  
водень або -CH<sub>3</sub>, де зазначений -CH<sub>3</sub> може бути відносно орієнтований син або анти;  
R<sub>a</sub> та R<sub>b</sub> незалежно являють собою  
водень, циклоалкіл, галоалкіл, арил, аралкіл, гетероарил або гетероаралкіл;  
E являє собою  
N, S, O, SO або SO<sub>2</sub>, за умови, що E не може бути N, якщо одночасно мають місце наступні три умови: Q<sub>a</sub> є відсутнім, Q<sub>b</sub> є відсутнім, та R<sup>3</sup> являє собою аміногрупу або циклічний амінорадикал, де точкою приєднання до E є N;  
Q<sub>a</sub> є  
відсутнім, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або C(O);  
Q<sub>b</sub> є  
відсутнім, -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або C(O), за умови, що Q<sub>b</sub> не може бути C(O), якщо Q<sub>a</sub> являє собою C(O), та, крім того, за умови, що Q<sub>b</sub> не може бути -NH-, якщо E являє собою N та Q<sub>a</sub> відсутній, крім того, за умови, що Q<sub>b</sub> не може бути -NH-, якщо R<sub>3</sub> являє собою аміногрупу або циклічний амінорадикал, де точкою приєднання до Q<sub>b</sub> є N;  
R<sup>3</sup> являє собою  
водень, гідроксіалкіламіно, (гідроксіалкіл)<sub>2</sub>аміно, алкіламіно, аміноалкіл, дигідроксіалкіл, алкокси, діалкіламіно, гідроксіалкіл, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>-алкіл-R<sup>4</sup>, -NH<sub>2</sub>, або 5- чи 6-членне кільце, яке містить, принаймні, один гетероатом N, та може необов'язково містити додатковий гетерокомпонент, вибраний з S, SO<sub>2</sub>, N та O, та 5- або 6-членне кільце може бути насиченим, частково ненасиченим або ароматичним, де ароматичний азот в 5 або 6 членному кільці може бути присутній у формі N-оксиду, та 5- або 6-членне кільце необов'язково може бути заміщене метилом, галогеном, алкіламіно або алкокси; R<sup>3</sup> також може бути відсутнім, за умови, що R<sup>3</sup> не відсутній, коли E являє собою азот;  
R<sup>4</sup> являє собою  
водень, -OH, алкокси, карбокси, карбоксамідо або карбамоїл.  
2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що W заміщений одним -CN.  
3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що A являє собою  
піридил, який може бути заміщений одним замісником, вибраним з хлору, фтору, метилу, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(алкіл), -N(алкіл)<sub>2</sub>, -S(алкіл), -O(алкіл) або 4-амінофеніл;  
W являє собою

імідазоліл, (включаючи 1H-імідазол-2-іл), який може містити один -CN; та  
R<sup>2</sup> являє собою  
циклоалкіл.

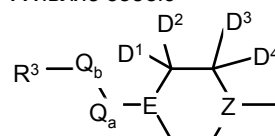
4. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що:  
W являє собою  
імідазоліл, 1,2,4-триазоліл або фураніл, кожен з яких може бути приєднаний через будь-який атом вуглецю, де імідазоліл, 1,2,4-триазоліл або фураніл може містити один -Cl або -CN, приєднаний до будь-якого іншого вуглецю;  
R<sup>2</sup> являє собою  
циклоалкіл, тіофеніл, феніл, заміщений C<sub>(1-3)</sub>алкілом, дигідропіраніл та 1,1-діоксо-тетрагідротіопіраніл;  
X являє собою



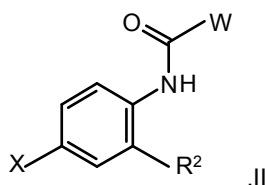
або



E являє собою  
N або SO<sub>2</sub>, за умови, що E не може бути N, якщо одночасно мають місце наступні три умови: Q<sub>a</sub> є відсутнім, Q<sub>b</sub> є відсутнім, та R<sup>3</sup> являє собою аміногрупу або циклічний амінорадикал, де точкою приєднання до E є N; та  
R<sup>3</sup> являє собою  
водень, феніл, гідроксіалкіламіно, гідроксіалкіл(алкіл)аміно, алкіламіно, аміноалкіл, дигідроксіалкіл, алкокси, діалкіламіно, гідроксіалкіл, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, або 5- чи 6-членне кільце, вибране з групи, що включає: піперидиніл, морфолініл, імідазоліл та піридил, де 5- або 6-членне кільце необов'язково може бути заміщене метилом, галогеном, алкіламіно або алкокси, R<sup>3</sup> також може бути відсутнім, за умови, що R<sup>3</sup> не є відсутнім, коли E являє собою азот.  
5. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що A являє собою  
феніл, який може бути заміщений одним замісником, вибраним з хлору, фтору або метилу;  
X являє собою



та приєднаний до фенільного кільця A в пароположенні відносно азотного замісника, як зображено у формулі II;



D<sup>3</sup> та D<sup>4</sup> являють собою водні;

E являє собою

N або SO<sub>2</sub>, за умови, що E не може бути N, якщо одночасно мають місце наступні три умови: Q<sub>a</sub> є відсутнім, Q<sub>b</sub> є відсутнім, та R<sup>3</sup> являє собою аміногрупу або циклічний амінорадикал, де точкою приєднання до E є N; та

R<sup>3</sup> являє собою

водень, піперидиніл, алкіламіно, діалкіламіно, гідроксіалкіламіно, (гідроксіалкіл)<sub>2</sub>аміно, імідазоліл, 1-метилімідазоліл, піридил, піридиніл N-оксид, гідроксіалкіл, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, морфолініл; R<sup>3</sup> також може бути відсутнім, за умови, що R<sup>3</sup> не відсутній, коли E являє собою азот.

6. Сполука за п. 5, яка **відрізняється** тим, що

A являє собою

феніл;

W являє собою

фуран-2-іл, 1H-пірол-2-іл або 1H-імідазол-2-іл, кожен з яких може бути заміщений при 4 або 5 вуглеці -CN;

R<sup>2</sup> являє собою

циклоалкіл, дигідросульфонопіраніл, феніл, фураніл, тетрагідропіридил або дигідропіраніл, кожен з яких може бути незалежно заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких вибраний з групи, що включає хлор, фтор та C<sub>(1-3)</sub>алкіл, за умови, що тетрагідропіридил повинен бути приєднаний до кільця A через вуглець-вуглецевий зв'язок.

7. Сполука за п. 6, яка **відрізняється** тим, що

W являє собою

3H-2-імідазоліл-4-карбонітрил або 5-ціано-1H-пірол-2-іл;

R<sup>2</sup> являє собою

циклогексеніл або циклопентеніл, кожен з яких може бути заміщений хлором, фтором або однією чи двома C<sub>(1-3)</sub>алкільними групами;

E являє собою

N, за умови, що E не може бути N, якщо одночасно мають місце наступні три умови: Q<sub>a</sub> є відсутнім, Q<sub>b</sub> є відсутнім, та R<sup>3</sup> являє собою аміногрупу або циклічний амінорадикал, де точкою приєднання до E є N;

Z являє собою CH.

8. Сполука за п. 7, яка **відрізняється** тим, що

W являє собою

3H-2-імідазоліл-4-карбонітрил;

Q<sub>a</sub> являє собою CO;

R<sup>3</sup> являє собою

водень, піперидиніл, гідроксіалкіламіно, (гідроксіалкіл)<sub>2</sub>аміно, алкіламіно, діалкіламіно, імідазоліл, 1-метилімідазоліл, піридиніл, піридиніл N-оксид, гідроксіалкіл, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, морфолініл.

9. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вибрана з групи, яка включає

[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-2-(3-метил-тіофен-2-іл)-феніл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти,

[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-2-(2-метил-тіофен-3-іл)-феніл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти,

[4-(1-ацетил-піперидин-4-іл)-2-(1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

[2-циклогекс-1-еніл-4-(1,1-діоксо-гексагідро-1λ<sup>6</sup>-тіопіран-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти.

[2-циклогекс-1-еніл-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти,

[2-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти,

[2-(1,1-діоксо-1,2,3,6-тетрагідро-1λ<sup>6</sup>-тіопіран-4-іл)-4-піперидин-4-іл-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

[4-(1-ацетил-піперидин-4-іл)-2-(1,1-діоксо-1,2,3,6-тетрагідро-1λ<sup>6</sup>-тіопіран-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

[2'-метил-5-(4-метил-піперазин-1-іл)-біфеніл-2-іл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти,

[2'-фтор-5-(4-метил-піперазин-1-іл)-біфеніл-2-іл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти,

(4-{4-[(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл}-піперидин-1-іл)-оцтову кислоту,

[4-(1-карбамоїлметил-піперидин-4-іл)-2-циклогекс-1-еніл-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

[2-(4-метил-циклогекс-1-еніл)-4-піперидин-4-іл-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-гідрокси-етил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

[2-(4-метил-циклогекс-1-еніл)-4-(1-піридин-2-ілметил-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-гідрокси-1-гідроксиметил-етил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

{4-[1-(2-ціано-етил)-піперидин-4-іл]-2-циклогекс-1-еніл-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-морфолін-4-іл-етил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

(2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-метансульфоніл-етил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

[2-циклогекс-1-еніл-4-(1-піридин-2-ілметил-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклопент-1-еніл-4-[1-(1-метил-1H-імідазол-2-ілметил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

(2-циклопент-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

(2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1H-пірол-2-карбонової кислоти,

[2-циклогекс-1-еніл-4-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

[4-(1-ацетил-піперидин-4-іл)-2-циклогекс-1-еніл-феніл]-амід 4-ціано-1Н-пірол-2-карбонової кислоти,  
 {2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(1-окси-піридин-3-карбоніл)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,  
 {2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(1-окси-піридин-4-карбоніл)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,  
 {2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(3-морфолін-4-іл-пропіоніл)-гаперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,  
 амід 4-{4-[(4-ціано-1Н-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл}-піперидин-1-карбонової кислоти,  
 {2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(піридин-3-карбоніл)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,  
 (2-гідроксіетил)-амід 4-(4-[(4-ціано-1Н-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти,  
 {2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-3Н-імідазол-4-іл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,  
 {2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-піридин-4-іл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,  
 (2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-метил-1Н-імідазол-4-іл)-ацетил]-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,  
 {2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-піридин-3-іл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,  
 {2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-метансульфоніл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,  
 {2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-піридин-2-іл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,  
 [4-(1-ацетил-піперидин-4-іл)-2-циклогекс-1-еніл-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,  
 [2-циклогекс-1-еніл-4-(1-{2-[(2-гідроксі-етил)-метил-аміно]-ацетил}-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,  
 {2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-диметиламіно-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,  
 {2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-морфолін-4-іл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,  
 {4-[1-(3-аміно-3-метил-бутирил)-піперидин-4-іл]-2-циклогекс-1-еніл-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти,  
 (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4Н-[1,2,4]-триазол-3-карбонової кислоти сіль біс трифтороцтової кислоти,  
 (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 5-хлор-4Н-[1,2,4]-триазол-3-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти,  
 [2-циклогекс-1-еніл-4-(цис-2,6-диметил-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 5-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти сіль біс трифтороцтової кислоти,  
 [2-циклогекс-1-еніл-4-(транс-2,6-диметил-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 5-ціано-1Н-імідазол-2-

карбонової кислоти сіль біс трифтороцтової кислоти,  
 {2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(R)-(+)-(2,3-дигідрокси-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 5-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,  
 [2-циклогекс-1-еніл-4-(1-метокси-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 5-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти,  
 [6-(4,4-диметил-циклогекс-1-еніл)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4]біпіридиніл-5-іл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти,  
 {4-[1-(2-аміно-2-метил-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-2-циклогекс-1-еніл-феніл]-амід 5-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти,  
 [6-циклогекс-1-еніл-1'-(2-метансульфоніл-етил)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4]біпіридиніл-5-іл]-амід 5-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,  
 {2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-метиламіно-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,  
 [1'-(2-диметиламіно-ацетил)-6-(4,4-диметил-циклогекс-1-еніл)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4]біпіридиніл-5-іл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти, та  
 [6-(4,4-диметил-циклогекс-1-еніл)-1'-(2-метансульфоніл-етил)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4]біпіридиніл-5-іл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти, та їх сольвати, гідрати, таутомери та фармацевтично прийнятні солі.  
 10. Сполука за п. 5, яка **відрізняється** тим, що вибрана з групи, яка включає:  
 [4-(4-метил-піперазин-1-іл)-2-(3-метил-тіофен-2-іл)-феніл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти, та  
 [4-(4-метил-піперазин-1-іл)-2-(2-метил-тіофен-3-іл)-феніл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти та їх сольвати, гідрати, таутомери та фармацевтично прийнятні солі.  
 11. Сполука за п. 6, яка **відрізняється** тим, що вибрана з групи, яка включає:  
 [4-(1-ацетил-піперидин-4-іл)-2-(1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,  
 [2-циклогекс-1-еніл-4-(1,1-діоксо-гексагідро-116-тіопіран-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,  
 [2-циклогекс-1-еніл-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти,  
 [2-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти,  
 [2-(1,1-діоксо-1,2,3,6-тетрагідро-116-тіопіран-4-іл)-4-піперидин-4-іл-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,  
 [4-(1-ацетил-піперидин-4-іл)-2-(1,1-діоксо-1,2,3,6-тетрагідро-1λ<sup>6</sup>-тіопіран-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,  
 [2'-метил-5-(4-метил-піперазин-1-іл)-біфеніл-2-іл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти, та  
 [2'-фтор-5-(4-метил-піперазин-1-іл)-біфеніл-2-іл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти,

та їх сольвати, гідрати, таутомери та фармацевтично прийнятні солі.

12. Сполука за п. 7, яка **відрізняється** тим, що вибрана з групи, яка включає:

{4-{4-[(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл}-піперидин-4-іл)-оцтову кислоту,

[4-(1-карбамоїлметил-піперидин-4-іл)-2-циклогекс-1-еніл-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

[2-(4-метил-циклогекс-1-еніл)-4-піперидин-4-іл-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-гідроксі-етил)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

[2-(4-метил-циклогекс-1-еніл)-4-(1-піридин-2-ілметил-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-гідрокси-1-гідроксиметил-етил)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

{4-[1-(2-ціано-етил)-піперидин-4-іл]-2-циклогекс-1-еніл-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-морфолін-4-іл-етил)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

(2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-метансульфоніл-етил)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

[2-циклогекс-1-еніл-4-(1-піридин-2-ілметил-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклопент-1-еніл-4-[1-(1-метил-1H-імідазол-2-ілметил)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

(2-циклопент-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

(2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1H-пірол-2-карбонової кислоти,

[2-циклогекс-1-еніл-4-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти, та

[4-(1-ацетил-піперидин-4-іл)-2-циклогекс-1-еніл-феніл]-амід 4-ціано-1H-пірол-2-карбонової кислоти,

та їх сольвати, гідрати, таутомери та фармацевтично прийнятні солі.

13. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що вибрана з групи, яка включає:

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(1-окси-піридин-3-карбоніл)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(1-окси-піридин-4-карбоніл)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(3-морфолін-4-іл-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

амід 4-{4-[(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл}-піперидин-1-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(піридин-3-карбоніл)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

(2-гідроксі-етил)-амід 4-{4-[(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл}-піперидин-1-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-3H-імідазол-4-іл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-піридин-4-іл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

(2-циклогекс-1-еніл-4-[1-[2-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-ацетил]-піперидин-4-іл]-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-піридин-3-іл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-метансульфоніл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-піридин-2-іл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти, та

[4-(1-ацетил-піперидин-4-іл)-2-циклогекс-1-еніл-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

та їх сольвати, гідрати, таутомери та фармацевтично прийнятні солі.

14. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що являє собою:

[2-циклогекс-1-еніл-4-(1-{2-[(2-гідроксіетил)-метил-аміно]-ацетил}-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

та їх сольвати, гідрати, таутомери та фармацевтично прийнятні солі.

15. Сполука, за п. 1, яка **відрізняється** тим, що являє собою:

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-диметиламіно-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

та їх сольвати, гідрати, таутомери та фармацевтично прийнятні солі.

16. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що являє собою:

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-морфолін-4-іл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

та їх сольвати, гідрати, таутомери та фармацевтично прийнятні солі.

17. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вибрана з групи, яка включає:

{4-[1-(3-аміно-3-метил-бутирил)-піперидин-4-іл]-2-циклогекс-1-еніл-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти,

(2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4H-[1,2,4]-триазол-3-карбонової кислоти сіль біс трифтороцтової кислоти,

(2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 5-хлор-4H-[1,2,4]-триазол-3-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти,

[2-циклогекс-1-еніл-4-(цис-2,6-диметил-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль біс трифтороцтової кислоти,

[2-циклогекс-1-еніл-4-(транс-2,6-диметил-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль біс трифтороцтової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(R)-(+)-(2,3-дигідрокси-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

[2-циклогекс-1-еніл-4-(1-метокси-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти,

[6-(4,4-диметил-циклогекс-1-еніл)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-5-іл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти,

{4-[1-(2-аміно-2-метил-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-2-циклогекс-1-еніл-феніл}-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти, та

[6-циклогекс-1-еніл-4-(2-метансульфоніл-етил)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-5-іл]-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти, та їх сольвати, гідрати, таутомери та фармацевтично прийнятні солі.

18. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вибрана з групи, яка включає:

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-метиламіно-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

[1'-(2-диметиламіно-ацетил)-6-(4,4-диметил-циклогекс-1-еніл)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-5-іл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти, та

[6-(4,4-диметил-циклогекс-1-еніл)-1'-(2-метансульфоніл-етил)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-5-іл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти, та їх сольвати, гідрати, таутомери та фармацевтично прийнятні солі.

19. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 та фармацевтично прийнятний носій.

20. Фармацевтична дозована форма, що містить фармацевтично прийнятний носій та від приблизно 0,5 мг до приблизно 10 г, принаймні, однієї сполуки за п. 1.

21. Дозована форма за п. 20, яка **відрізняється** тим, що пристосована для парентерального або перорального введення.

22. Спосіб інгібування активності протеїнтирозинкінази, в якому піддають контактуванню кінази з ефективною інгібуючою кількістю принаймні однієї сполуки за п. 1.

23. Спосіб за п. 22, яка **відрізняється** тим, що протеїнтирозинкіназою є c-fms.

24. Спосіб лікування запалення у ссавця, який включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки за п. 1.

25. Спосіб лікування раку у ссавця, який включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки за п. 1.

26. Спосіб лікування серцево-судинного захворювання у ссавця, який включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки за п. 1.

27. Спосіб лікування хвороб із запальним компонентом, включаючи гломерулонефрит, запальне захворювання кишки, пошкодження протезу, саркоїдоз, застійну обструктивну легенеvu хворобу, астму, панкреатит, ВІЛ-інфекцію, псоріаз, діабет, ангіогенез, пов'язаний з пухлиною, макулярну дегенерацію, пов'язану з віком, діабетичну ретинопатію, рестеноз, шизофренію або хворобу Альцгеймера, у ссавця, який включає введення ссавцю терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки за п. 1.

28. Спосіб лікування болю, включаючи скелетний біль, викликаний метастазом пухлин або остеоартритом, або вісцеральний, запальний та нейрогенний біль, у ссавця, який включає введення ссавцю, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості, принаймні, однієї сполуки за п. 1.

29. Спосіб лікування остеопорозу, хвороби Пагета та інших хвороб, в яких ресорбція кістки опосередковує захворюваність, включаючи артрит, пошкодження протезу, остеолітичну саркому, мієлому та метастаз пухлини в кістки, який включає введення ссавцю, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості, принаймні, однієї сполуки за п. 1.

30. Спосіб лікування та попередження метастазу, що є результатом раку яєчників, раку маткових труб, раку молочної залози, раку товстої кишки, раку шлунка, лейкозу ворсистих клітин та недрібноклітинної карциноми легені, який включає введення ссавцю, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки за п. 1.

31. Спосіб лікування аутоімунних хвороб, таких як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, розсіяний склероз або увеїт, який включає введення ссавцю, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки за п. 1.

Винахід відноситься до нових сполук, що діють як інгібітори протеїн тирозин кіназ. Більш особливо, винахід відноситься до нових сполук, що діють як інгібітори c-fms кінази.

Протеїн кінази являють собою ензими, що є ключовими компонентами шляхів сигнальної трансдукції за допомогою каталізу переносу кінцевого фосфату з аденозин 5'-трифосфату (АТФ) до гідрокси групи залишків тирозину, серину та треоніну протеїнів. Як наслідок, інгібітори протеїн кіна-

зи та субстрати є цінними засобами для оцінки фізіологічних наслідків активації протеїн кінази. Було продемонстровано, що надлишкова експресія або невідповідна експресія нормальних або мутантних протеїн кіназ у ссавців відіграють істотні ролі в розвитку багатьох хвороб, включаючи рак та діабет.

Протеїн кінази можуть бути поділені на два класи: протеїн кінази, які переважно фосфорилують залишки тирозину (протеїн тирозин кінази), та

протеїн кінази, які переважно фосфорилують залишки серину та/або треоніну (протеїн серин/треонін кінази). Протеїн тирозин кінази здійснюють інші функції: від стимулювання росту клітин та диференціювання до затримки проліферації клітин. Вони можуть бути класифіковані або як рецепторні протеїн тирозин кінази, або як внутрішньоклітинні протеїн тирозин кінази. Рецепторні протеїн тирозин кінази, які мають позаклітинний ліганд-зв'язуючий домен та внутрішньоклітинний каталітичний домен з внутрішньою активністю тирозин кінази, розподілені серед 20 підсмейств.

Рецепторні тирозин кінази сімейства фактора росту епідермісу ("EGF"), які включають HER-1, HER-2/neu та HER-3 рецептори, містять позаклітинний зв'язуючий домен, трансмембранний домен та внутрішньоклітинний цитоплазматичний каталітичний домен. Зв'язування рецептора приводить до запуску різних внутрішньоклітинних процесів фосфорилування, що залежать від тирозин кінази, які врешті приводять до транскрипції онкогенів. З цим сімейством рецепторів були пов'язані рак молочної залози, колоректальний рак та рак передміхурової залози.

Інсуліновий рецептор ("IR") та рецептор інсулін-подібного фактору росту I ("IGF-1R") структурно та функціонально зв'язані, але вони викликають різні біологічні ефекти. Надлишкова експресія IGF-1R була пов'язана з раком молочної залози.

Рецептори тромбоцитарного фактора росту ("PDGFR") опосередковують клітинні реакції, які включають проліферацію, міграцію та виживання, і включають PDGFR, рецептор фактора стовбурних клітин (c-kit) та c-fms. Ці рецептори були пов'язані з хворобами, такими як атеросклероз, фіброз та проліферативна вітреоретинопатія.

Рецептори фактора росту фіброластів ("FGR") складаються з чотирьох рецепторів, які відповідають за продукування кровоносних судин, за виріст кінцівок та за ріст і диференціювання численних типів клітин.

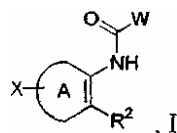
Судинний ендотеліальний фактор росту ("VEGF"), ефективний мітоген ендотеліальних клітин, продукується в підвищених кількостях багатьма пухлинами, включаючи карциноми яєчників. Відомі рецептори для VEGF позначені як VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3 (Flt-4). Споріднена група рецепторів, tie-1 та tie-2 кінази, була ідентифікована в клітинах судинного ендотелію та кровотворних клітинах. Рецептори VEGF були пов'язані з утворенням і розвитком судин та ангіогенезом.

Внутрішньоклітинні протеїн тирозин кінази також відомі як не-рецепторні протеїн тирозин кінази. Понад 24 такі кінази були ідентифіковані та були класифіковані в 11 підсмействах. Серин/треонін протеїн кінази, подібно до клітинних протеїн тирозин кіназ, в основному є внутрішньоклітинними.

Діабет, ангіогенез, псоріаз, рестеноз, офтальмологічні хвороби, шизофренія, ревматоїдний артрит, серцево-судинне захворювання та рак є прикладами патогенних станів, які були пов'язані з аномальною активністю протеїн тирозин кіназ. Таким чином, існує потреба в селективних та ефективних інгібіторах протеїн тирозин кіназ малих

молекулах. Патенти US 6,383,790; 6,346,625; 6,235,746; 6,100,254 та міжнародні заявки PCT WO 01/47897, WO 00/27820 та WO 02/068406 описують недавні спроби синтезу таких інгібіторів.

Винахід відноситься до існуючої потреби в селективних та ефективних інгібіторах протеїн тирозин кіназ, забезпечуючи ефективні інгібітори c-fms кінази. Винахід відноситься до нових сполук Формули I:



або їх сольвату, гідрату, таутомеру або фармацевтично прийнятної солі, де:

A являє собою

феніл або піридил, кожен з яких може бути заміщений одним замісником, вибраним з хлору, фтору, метилу, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(алкіл), -N(алкіл)<sub>2</sub>, -S(алкіл), -O(алкіл) або 4-амінофенілу;

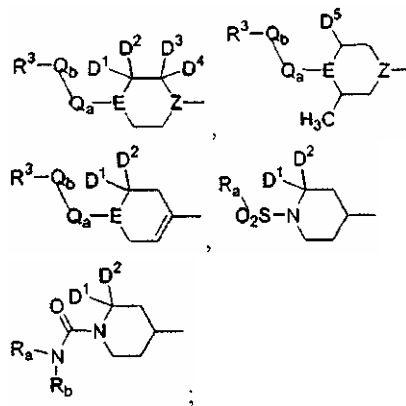
W являє собою

піроліл (включаючи 1H-пірол-2-іл), імідазоліл, (включаючи 1H-імідазол-2-іл), ізоксазоліл, оксазоліл, 1,2,4 триазоліл або фураніл (включаючи фуран-2-іл), кожен з яких може бути приєднаний через будь-який атом вуглецю, де піроліл, імідазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, 1,2,4 триазоліл або фураніл можуть містити один замісник, вибраний з -Cl, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OMe або -CF<sub>3</sub>, приєднаний до будь-якого іншого вуглецю;

R<sup>2</sup> являє собою

циклоалкіл (включаючи циклогексеніл, циклопентеніл), тіофеніл, дигідросульфонопіраніл, феніл, фураніл, тетрагідропіридил або дигідропіраніл, кожен з яких незалежно може бути заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких вибраний з наступного: хлор, фтор та C<sub>(1-3)</sub> алкіл (включаючи 4,4-диметил циклогексеніл, 4-метил циклогексеніл, 2-метил тіофеніл, 3-метил тіофеніл), за умови, що тетрагідропіридил приєднаний до кільця A через вуглець-вуглецевий зв'язок;

X являє собою



або

Z являє собою

CH або N;

D<sup>1</sup> та D<sup>2</sup> кожний являє собою

водень або, взяті разом, утворюють подвійний зв'язок з киснем;

D<sup>3</sup> та D<sup>4</sup> кожний являє собою водень або, взяті разом, утворюють подвійний зв'язок з киснем;

D<sup>5</sup> являє собою

водень або -CH<sub>3</sub>, де зазначений -CH<sub>3</sub> може бути відносно орієнтований син або анти;

R<sub>a</sub> та R<sub>b</sub>, незалежно являють собою

водень, циклоалкіл, галоалкіл, арил, аралкіл, гетероарил або гетероаралкіл;

E являє собою

N, S, O, SO або SO<sub>2</sub>, за умови, що E не може бути N, якщо одночасно мають місце наступні три умови: Q<sub>a</sub> є відсутнім, Q<sub>b</sub> є відсутнім, та R<sup>3</sup> являє собою аміно групу або циклічний аміно радикал, де точкою приєднання до E є N;

Q<sub>a</sub> є

відсутнім, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або C(O);

Q<sub>b</sub> є

відсутнім, -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або C(O), за умови, що Q<sub>b</sub> не може бути C(O), якщо Q<sub>a</sub> являє собою C(O), та, крім того, за умови, що Q<sub>b</sub> не може бути -NH-, якщо E являє собою N та Q<sub>a</sub> відсутній, крім того, за умови, що Q<sub>b</sub> не може бути -NH-, якщо R являє собою аміно групу або циклічний аміно радикал, де точкою приєднання до Q<sub>b</sub> є N;

R<sup>3</sup> являє собою

водень, феніл, гідроксіалкіламіно (включаючи 2-гідроксі етиламіно), (гідроксіалкіл)<sub>2</sub>аміно, гідроксіалкіл(алкіл)аміно (включаючи 1-гідроксіет-2-ил(метил)аміно), алкіламіно (включаючи метиламіно), аміноалкіл (включаючи 2-аміно ізопропіл), дигідроксіалкіл (включаючи 1,3-дигідроксі ізопропіл, 1,2-дигідроксі етил), алкокси (включаючи метокси), діалкіламіно (включаючи диметиламіно), гідроксіалкіл (включаючи 1-гідроксі ет-2-ил), -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>-алкіл-R<sup>4</sup> (включаючи -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -NH<sub>2</sub> або 5 чи 6 членне кільце, яке містить, принаймні, один гетероатом N, та може необов'язково містити додатковий гетерокомпонент, вибраний з S, SO<sub>2</sub>, N та O, та 5 або 6 членне кільце може бути насиченим, частково ненасиченим або ароматичним (включаючи піперидиніл, морфолініл, імідазоліл та піридил), де ароматичний азот в 5 або 6 членному кільці може бути присутній у формі N-оксиду (включаючи піридил N-оксид), та 5 або 6 членне кільце необов'язково може бути заміщене метилом, галогеном, алкіламіно або алкокси (включаючи 1-метил імідазоліл); R<sup>3</sup> також може бути відсутнім, за умови, що R<sup>3</sup> не відсутній, коли E являє собою азот;

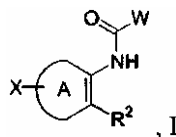
R<sup>4</sup> являє собою

водень, -OH, алкокси, карбокси, карбоксамідо або карбамоіл.

Сполуки Формули I є ефективними інгібіторами c-fms протеїн тирозин кінази

Винахід також відноситься до способів інгібування активності протеїн тирозин кіназ у ссавця за допомогою введення терапевтично ефективної кількості, принаймні, однієї сполуки Формули I

Винахід відноситься до нових сполук Формули I:



або їх сольвату, гідрату, таутомеру або фармацевтично прийнятної сілі, де:

A являє собою

феніл або піридил, кожен з яких може бути заміщений одним замісником, вибраним з хлору, фтору, метилу, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(алкіл), -N(алкіл)<sub>2</sub>, -S(алкіл), -O(алкіл) або 4-амінофеніл;

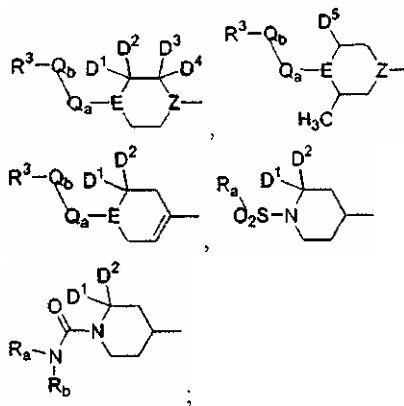
W являє собою

піроліл (включаючи 1H-пірол-2-іл), імідазоліл, (включаючи 1H-імідазол-2-іл), ізоксазоліл, оксазоліл, 1,2,4 триазоліл або фураніл (включаючи фуран-2-іл), кожен з яких може бути приєднаний через будь-який атом вуглецю, де піроліл, імідазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, 1,2,4 триазоліл або фураніл можуть містити один замісник, вибраний з -Cl, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OMe або -CF<sub>3</sub>, приєднаний до будь-якого іншого вуглецю;

R<sup>2</sup> являє собою

циклоалкіл (включаючи циклогексеніл, циклопентеніл), тіофеніл, дигідросульфонопіраніл, феніл, фураніл, тетрагідропіридил або дигідропіраніл, кожен з яких незалежно може бути заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких вибраний з наступного: хлор, фтор та C<sub>(1-3)</sub>алкіл (включаючи 4,4-диметил циклогексеніл, 4-метил циклогексеніл, 2-метил тіофеніл, 3-метил тіофеніл), за умови, що тетрагідропіридил приєднаний до кільця A через вуглець-вуглецевий зв'язок;

X являє собою



або

Z являє собою

CH або N;

D<sup>1</sup> та D<sup>2</sup> кожний являє собою

водень або, взяті разом, утворюють подвійний зв'язок з киснем;

D<sup>3</sup> та D<sup>4</sup> кожний являє собою

водень або, взяті разом, утворюють подвійний зв'язок з киснем;

D<sup>5</sup> являє собою

водень або -CH<sub>3</sub>, де зазначений -CH<sub>3</sub> може бути відносно орієнтований син або анти;

R<sub>a</sub> та R<sub>b</sub> незалежно являють собою

водень, циклоалкіл, галоалкіл, арил, аралкіл, гетероарил або гетероаралкіл;

E являє собою

N, S, O, SO або SO<sub>2</sub>, за умови, що E не може бути N, якщо одночасно мають місце наступні три умови: Q<sub>a</sub> є відсутнім, Q<sub>b</sub> є відсутнім, та R<sup>3</sup> являє собою аміно групу або циклічний аміно радикал, де точкою приєднання до E є N;

Q<sub>a</sub> є

відсутнім, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або C(O);

Q<sub>b</sub> є

відсутнім, -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або C(O), за умови, що Q<sub>b</sub> не може бути C(O), якщо Q<sub>a</sub> являє собою C(O), та, крім того, за умови, що Q<sub>b</sub> не може бути -NH-, якщо E являє собою N та Q<sub>a</sub> відсутній, крім того, за умови, що Q<sub>b</sub> не може бути -NH-, якщо R<sup>3</sup> являє собою аміно групу або циклічний аміно радикал, де точкою приєднання до Q<sub>b</sub> є N,

R<sup>2</sup> являє собою

водень, феніл, гідроксіалкіламіно (включаючи 2-гідроксі етиламіно), (гідроксіалкіл)<sub>2</sub>аміно, гідроксіалкіл(алкіл)аміно (включаючи 1-гідроксіет-2-ил(метил)аміно), алкіламіно (включаючи метиламіно), аміноалкіл (включаючи 2-аміно ізопропіл), дигідроксіалкіл (включаючи 1,3-дигідроксі ізопропіл, 1,2-дигідроксі етил), алкокси (включаючи метокси), діалкіламіно (включаючи диметиламіно), гідроксіалкіл (включаючи 1-гідроксі ет-2-ил), -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>-алкіл-R<sup>4</sup> (включаючи -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -NH<sub>2</sub> або 5 чи 6 членне кільце, яке містить, принаймні, один гетероатом N, та може необов'язково містити додатковий гетерокомпонент, вибраний з S, SO<sub>2</sub>, N та O, та 5 або 6 членне кільце може бути насиченим, частково ненасиченим або ароматичним (включаючи піперидиніл, морфолініл, імідазоліл та піридиніл), де ароматичний азот в 5 або 6 членному кільці може бути присутній у формі N-оксиду (включаючи піридиніл N-оксид), та 5 або 6 членне кільце необов'язково може бути заміщене метилом, галогеном, алкіламіно або алкокси (включаючи 1-метил імідазоліл); R<sup>3</sup> також може бути відсутнім, за умови, що R<sup>3</sup> не відсутній, коли E являє собою азот;

R<sup>4</sup> являє собою

водень, -OH, алкокси, карбокси, карбоксамідо або карбамоїл.

Втілення даного винаходу включають сполуку Формули I, в якій:

a) A являє собою

феніл або піридиніл, кожен з яких може бути заміщений одним замісником, вибраним з хлору, фтору, метилу, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(алкіл), -N(алкіл)<sub>2</sub>, -S(алкіл), -O(алкіл) або 4-амінофеніл;

b) A являє собою феніл;

c) W являє собою

піроліл (включаючи 1H-пірол-2-іл), імідазоліл, (включаючи 1H-імідазол-2-іл), ізоксазоліл, оксазоліл, 1,2,4 триазоліл або фураніл (включаючи фуран-2-іл), кожен з яких може бути приєднаний через будь-який атом вуглецю, де піроліл, імідазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, 1,2,4 триазоліл або фураніл можуть містити один замісник, вибраний з -Cl, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OMe або -CF<sub>3</sub>, приєднаний до будь-якого іншого вуглецю,

d) W являє собою

фуран-2-іл, 1H-пірол-2-іл або 1H-імідазол-2-іл, кожен з яких може бути заміщений при 4 або 5 вуглеці -CN;

e) W являє собою

3H-2-імідазоліл-4-карбонітрил або 5-ціано-1H-пірол-2-іл;

f) W являє собою 3H-2-імідазоліл-4-карбонітрил;

g) R<sup>2</sup> являє собою

циклоалкіл (включаючи циклогексеніл, цикlopентеніл), тіофеніл, дигідросульфонопіраніл, феніл, фураніл, тетрагідропіридиніл або дигідропіраніл, кожен з яких незалежно може бути заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких вибраний з наступного: хлор, фтор та C<sub>(1-3)</sub>алкіл (включаючи 4,4-диметил циклогексеніл, 4-метил циклогексеніл, 2-метил тіофеніл, 3-метил тіофеніл), за умови, що тетрагідропіридиніл приєднаний до кільця A через вуглець-вуглецевий зв'язок;

h) R<sup>2</sup> являє собою

циклоалкіл (включаючи циклогексеніл, цикlopентеніл), який може бути заміщений одним або двома C<sub>(1-3)</sub>алкілами (включаючи 4,4-диметил циклогексеніл, 4-метил циклогексеніл);

i) R<sup>2</sup> являє собою

циклогексеніл, який може бути заміщений одним або двома C<sub>(1-3)</sub>алкілами,

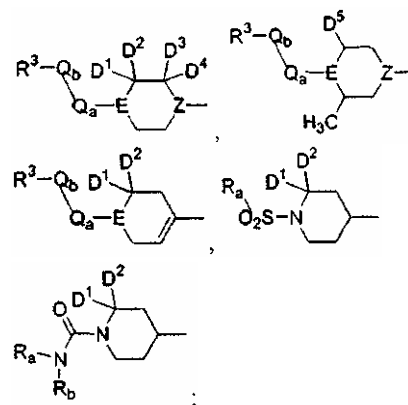
j) R<sup>2</sup> являє собою

циклогексеніл, 4,4-диметил циклогексеніл або 4-метил циклогексеніл,

k) R<sup>2</sup> являє собою

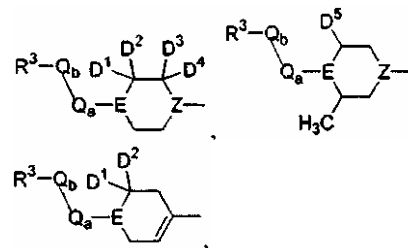
циклогексеніл;

l) X являє собою

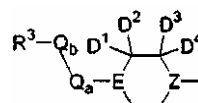


або

m) X являє собою



n) X являє собою



o) Z являє собою

CH або N;

p) Z являє собою CH;  
 q) D<sup>1</sup> та D<sup>2</sup> кожен являє собою водень або, взяті разом, утворюють подвійний зв'язок з киснем;  
 r) D<sup>1</sup> та D<sup>2</sup> кожен являє собою водень;  
 s) D<sup>3</sup> та D<sup>4</sup> кожен являє собою водень або, взяті разом, утворюють подвійний зв'язок з киснем;  
 t) D<sup>3</sup> та D<sup>4</sup> кожен являє собою водень;  
 u) D<sup>3</sup> являє собою водень або -CH<sub>3</sub>, де зазначений -CH<sub>3</sub> може бути відносно орієнтований сип або анти;  
 v) R<sub>a</sub> та R<sub>b</sub> незалежно являють собою водень, циклоалкіл, галоалкіл, арил, аралкіл, гетероарил або гетероаралкіл;  
 w) E являє собою N, S, O, SO або SO<sub>2</sub>, за умови, що E не може бути N, якщо одночасно мають місце наступні три умови: Q<sub>a</sub> є відсутнім, Q<sub>b</sub> є відсутнім, та R<sup>3</sup> являє собою аміно групу або циклічний аміно радикал, де точкою приєднання до E є N;  
 x) E являє собою N, за умови, що E не може бути N, якщо одночасно мають місце наступні три умови: Q<sub>a</sub> є відсутнім, Q<sub>b</sub> є відсутнім, та R<sup>3</sup> являє собою аміно групу або циклічний аміно радикал, де точкою приєднання до E є N;  
 y) Q<sub>a</sub> є відсутнім, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або C(O);  
 z) Q<sub>a</sub> є відсутнім, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або C(O);  
 aa) Q<sub>a</sub> є відсутнім або C(O);  
 bb) Q<sub>a</sub> є C(O);  
 cc) Q<sub>b</sub> є відсутнім, -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або C(O), за умови, що Q<sub>b</sub> не може бути C(O), якщо Q<sub>a</sub> являє собою C(O), та, крім того, за умови, що Q<sub>b</sub> не може бути -NH-, якщо E являє собою N та Q<sub>a</sub> відсутній, крім того, за умови, що Q<sub>b</sub> не може бути -NH-, якщо R<sup>3</sup> являє собою аміно групу або циклічний аміно радикал, де точкою приєднання до Q<sub>b</sub> є N;  
 dd) Q<sub>b</sub> є відсутнім, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або C(O), за умови, що Q<sub>b</sub> не може бути C(O), якщо Q<sub>a</sub> являє собою C(O);  
 ee) Q<sub>b</sub> є відсутнім або C(O), за умови, що Q<sub>b</sub> не може бути C(O), якщо Q<sub>a</sub> являє собою C(O);  
 ff) R являє собою водень, феніл, гідроксіалкіламіно (включаючи 2-гідроксі етиламіно), (гідроксіалкіл)<sub>2</sub>аміно, гідроксіалкіл(алкіл)аміно (включаючи 1-гідроксіет-2-ил(метил)аміно), алкіламіно (включаючи метиламіно), аміноалкіл (включаючи 2-аміно ізопропіл), дигідроксіалкіл (включаючи 1,3-дигідроксі ізопропіл, 1,2-дигідроксі етил), алкокси (включаючи метокси), діалкіламіно (включаючи диметиламіно), гідроксіалкіл (включаючи 1-гідроксі ет-2-ил), -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>-алкіл-R<sup>4</sup> (включаючи -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -NH<sub>2</sub> або 5 чи 6 членне кільце, яке містить, принаймні, один гетероатом N, та може необов'язково містити додатковий гетерокомпонент,

вибраний з S, SO<sub>2</sub>, N та O, та 5 або 6 членне кільце може бути насиченим, частково ненасиченим або ароматичним (включаючи піперидиніл, морфолініл, імідазоліл та піридил), де ароматичний азот в 5 або 6 членному кільці може бути присутній у формі N-оксиду (включаючи піридил N-оксид), та 5 або 6 членне кільце необов'язково може бути заміщене метилом, галогеном, алкіламіно або алкокси (включаючи 1-метил імідазоліл); R<sup>3</sup> також може бути відсутнім, за умови, що R<sup>3</sup> не відсутній, коли E являє собою азот;

gg) R<sup>3</sup> являє собою водень, феніл, 2-гідроксі етиламіно, 1-гідроксіет-2-ил(метил)аміно, метиламіно, 2-аміно ізопропіл, 1,3-дигідроксі ізопропіл, 1,2-дигідроксі етил, метокси, диметиламіно, 1-гідроксі ет-2-ил, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, піперидиніл, морфолініл, імідазоліл, піридил, піридил N-оксид або 1-метил імідазоліл;

hh) R<sup>3</sup> являє собою алкіламіно (включаючи метиламіно), діалкіламіно (включаючи диметиламіно), або -SO<sub>2</sub>-алкіл-R<sup>4</sup> (включаючи -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

ii) R<sup>3</sup> являє собою метиламіно, диметиламіно або -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

jj) R<sup>3</sup> являє собою диметиламіно;

kk) R<sup>4</sup> являє собою водень, -OH, алкокси, карбокси, карбоксамідо

або карбамоїл; та

ll) R<sup>4</sup> являє собою водень;

та всі комбінації від a) до ll), включно, зазначені в даній заявці вище.

Переважними сполуками Формули I є сполуки, в яких

W заміщений одним -CN.

Іншими переважними сполуками Формули I є сполуки, в яких:

A являє собою

піридил, який може бути заміщений одним замісником, вибраним з хлору, фтору, метилу, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(алкіл), -N(алкіл)<sub>2</sub>, -S(алкіл), -O(алкіл) або 4-амінофеніл,

W являє собою

імідазоліл, (включаючи 1H-імідазол-2-іл), який може містити один -CN; та

R<sup>2</sup> являє собою

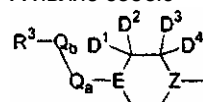
циклоалкіл.

Ще іншими переважними сполуками Формули I є сполуки, в яких:

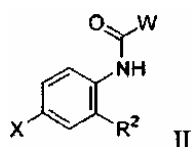
A являє собою

феніл, який може бути заміщений одним замісником, вибраним з хлору, фтору або метилу;

X являє собою



та приєднаний до фенільного кільця A в пара-положенні відносно азотного замісника, як зображено у формулі II;



II

D<sup>3</sup> та D<sup>4</sup> являють собою водні;

E являє собою

N або SO<sub>2</sub>, за умови, що E не може бути N, якщо одночасно мають місце наступні три умови: Q<sub>a</sub> є відсутнім, Q<sub>b</sub> є відсутнім, та R<sup>3</sup> являє собою аміно групу або циклічний аміно радикал, де точкою приєднання до E є N; та

R<sup>3</sup> являє собою

водень, піперидиніл, алкіламіно, діалкіламіно, гідроксіалкіламіно, (гідроксіалкіл)2аміно, імідазоліл, 1-метил імідазоліл, піридил, піридил N-оксид, гідроксіалкіл, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, морфолініл; R<sup>3</sup> також може бути відсутнім, за умови, що R<sup>3</sup> не відсутній, коли E являє собою азот.

Більш переважними сполуками Формули I є сполуки, в яких:

A являє собою

феніл;

W являє собою

фуран-2-іл, 1H-пірол-2-іл або 1H-імідазол-2-іл, кожен з яких може бути заміщений при 4 або 5 вуглеці -CN;

R<sup>2</sup> являє собою

циклоалкіл, дигідросульфонопіраніл, феніл, фураніл, тетрагідропіридил або дигідропіраніл, кожен з яких може бути незалежно заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких вибраний з групи, що включає хлор, фтор та C<sub>(1-3)</sub>алкіл, за умови, що тетрагідропіридил повинен бути приєднаний до кільця A через вуглець-вуглецевий зв'язок.

Навіть більш переважними сполуками Формули I є сполуки, в яких:

W являє собою

3H-2-імідазоліл-4-карбонітрил або 5-ціано-1H-пірол-2-іл;

R<sup>2</sup> являє собою

циклогексеніл або циклопентеніл, кожен з яких може бути заміщений хлором, фтором або однією чи двома C<sub>(1-3)</sub>алкільними групами;

E являє собою

N, за умови, що E не може бути N, якщо одночасно мають місце наступні три умови: Q<sub>a</sub> є відсутнім, Q<sub>b</sub> є відсутнім, та R<sup>3</sup> являє собою аміно групу або циклічний аміно радикал, де точкою приєднання до E є N;

Z являє собою CH.

Особливо переважними сполуками Формули I є сполуки, в яких:

W являє собою

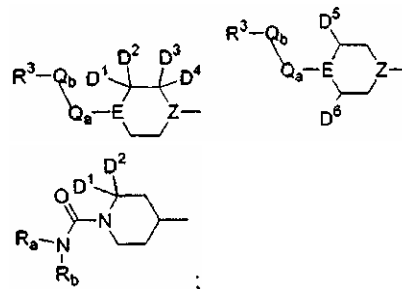
імідазоліл, (включаючи 1H-імідазол-2-іл), 1,2,4-триазоліл або фураніл (включаючи фуран-2-іл), кожен з яких може бути приєднаний через будь-який атом вуглецю, де імідазоліл, 1,2,4-триазоліл або фураніл можуть містити один -Cl або -CN, приєднаний до будь-якого іншого вуглецю;

R<sup>2</sup> являє собою

циклоалкіл (включаючи циклоалкіл, заміщений C<sub>(1-3)</sub>алкілом, крім того, включаючи циклопентеніл, заміщений C<sub>(1-3)</sub>алкілом, та циклогексеніл, заміще-

ний C<sub>(1-3)</sub>алкілом, крім того, включаючи 4-метил циклогексеніл), циклоалкіл, заміщений C<sub>(1-3)</sub>діалкілом (включаючи 4,4-диметил циклогексеніл), тіофеніл (включаючи тіофеніл, заміщений C<sub>(1-3)</sub>алкілом, крім того, включаючи 2-метил тіофеніл та 3-метил тіофеніл), феніл, заміщений C<sub>(1-3)</sub>алкілом (включаючи метил феніл), дигідропіраніл та 1,1-діоксо-тетрагідротіопіраніл;

X являє собою



або

E являє собою

N або SO<sub>2</sub>, за умови, що E не може бути N, якщо одночасно мають місце наступні три умови: Q<sub>a</sub> є відсутнім, Q<sub>b</sub> є відсутнім, та R<sup>3</sup> являє собою аміно групу або циклічний аміно радикал, де точкою приєднання до E є N; та

R<sup>3</sup> являє собою

водень, феніл, гідроксіалкіламіно (включаючи 2-гідроксі етиламіно), гідроксіалкіл(алкіл)аміно (включаючи 1-гідроксіет-2-іл(метил)аміно), алкіламіно (включаючи метиламіно), аміноалкіл (включаючи 2-аміно ізопропіл), дигідроксіалкіл (включаючи 1,3-дигідроксі ізопропіл, 1,2-дигідроксі етил), алкокси (включаючи метокси), діалкіламіно (включаючи диметиламіно), гідроксіалкіл (включаючи 1-гідроксі ет-2-іл), -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, або 5 чи 6 членне кільце, вибране з групи, що включає: піперидиніл, морфолініл, імідазоліл та піридил, де 5 або 6 членне кільце необов'язково може бути заміщене метилом, галогеном, алкіламіно або алкокси (включаючи 1-метил імідазоліл), R<sup>3</sup> також може бути відсутнім, за умови, що R<sup>3</sup> не відсутній, коли E являє собою азот.

Найбільш переважними сполуками Формули I є сполуки, в яких:

W являє собою

3H-2-імідазоліл-4-карбонітрил;

Q<sub>a</sub> являє собою CO;

R<sup>3</sup> являє собою

водень, піперидиніл, гідроксіалкіламіно (гідроксіалкіл)2аміно, алкіламіно, діалкіламіно, імідазоліл, 1-метил імідазоліл, піридил, піридил N-оксид, гідроксіалкіл, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CN, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, морфолініл.

Сполуки Формули I є особливо ефективними інгібіторами c-fms протеїн тирозин кінази.

Винахід також відноситься до способів інгібування активності протеїн тирозин кіназ у ссавця за допомогою введення терапевтично ефективної кількості, принаймні, однієї сполуки Формули I.

Прикладами сполук Формули I є:

[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-2-(3-метил-тіофен-2-іл)-феніл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти або

[4-(4-метил-піперазин-1-іл)-2-(2-метил-тіофен-3-іл)-феніл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти,

та їх сольвати, гідрати, таутомери та фармацевтично прийнятні солі

Більш переважними прикладами сполук Формули I є:

[4-(1-ацетил-піперидин-4-іл)-2-(1,2,5,6-тетрагідро-тридин-3-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

[2-циклогекс-1-еніл-4-(1,1-діоксо-гексагідро-1λ<sup>6</sup>-тіопіран-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

[2-циклогекс-1-еніл-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти,

[2-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти,

[2-(1,1-діоксо-1,2,3,6-тетрагідро-1λ<sup>6</sup>-тіопіран-4-іл)-4-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

[4-(1-ацетил-піперидин-4-іл)-2-(1,1-діоксо-1,2,3,6-тетрагідро-1λ<sup>6</sup>-тіопіран-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

[2'-метил-5-(4-метил-піперазин-1-іл)-біфеніл-2-іл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти або

[2'-фтор-5-(4-метил-піперазин-1-іл)-біфеніл-2-іл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти,

та їх сольвати, гідрати, таутомери та фармацевтично прийнятні солі.

Навіть більш переважними прикладами сполук Формули I є

(4-{4-[(4-ціано-1Н-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл}-піперидин-1-іл)-оцтова кислота,

[4-(1-карбамоїлметил-піперидин-4-іл)-2-циклогекс-1-еніл-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

[2-(4-метил-циклогекс-1-еніл)-4-піперидин-4-іл-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-гідроксі-етил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

[2-(4-метил-циклогекс-1-еніл)-4-(1-піридин-2-ілметил-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-гідрокси-1-гідроксиметил-етил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

{4-[1-(2-ціано-етил)-піперидин-4-іл]-2-циклогекс-1-еніл-феніл}-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-морфолін-4-іл-етил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

(2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-метансульфоніл-етил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

[2-циклогекс-1-еніл-4-(1-піридин-2-ілметил-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклопент-1-еніл-4-[1-(1-метил-1Н-імідазол-2-ілметил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

(2-циклопент-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

(2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1Н-пірол-2-карбонової кислоти,

[2-циклогекс-1-еніл-4-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти або

[4-(1-ацетил-піперидин-4-іл)-2-циклогекс-1-еніл-феніл]-амід 4-ціано-1Н-пірол-2-карбонової кислоти,

та їх сольвати, гідрати, таутомери та фармацевтично прийнятні солі.

Найбільш переважними прикладами сполук Формули I є.

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(1-окси-гаридин-3-карбоніл)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(1-окси-піридин-4-карбоніл)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(3-морфолін-4-іл-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

амід 4-{4-[(4-ціано-1Н-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл}-піперидин-1-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(піридин-3-карбоніл)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

(2-гідроксі-етил)-амід 4-{4-[(4-ціано-1Н-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл}-піперидин-1-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-3Н-імідазол-4-іл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-тридин-4-іл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

(2-циклогекс-1-еніл-4-{1-[2-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-ацетил]-піперидин-4-іл}-феніл)-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-піридин-3-іл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-метансульфоніл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-піридин-2-іл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти або

[4-(1-ацетил-піперидин-4-іл)-2-циклогекс-1-еніл-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

та їх сольвати, гідрати, таутомери та фармацевтично прийнятні солі.

Іншою найбільш переважною сполукою Формули I є:

[2-циклогекс-1-еніл-4-(1-{2-[(2-гідроксі-етил)-метил-аміно]-ацетил}-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти,

та його сольвати, гідрати, таутомери та фармацевтично прийнятні солі.

Додатковою найбільш переважною сполукою Формули I є:

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-диметиламіно-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

та його сольвати, гідрати, таутомери та фармацевтично прийнятні солі.

Ще однією найбільш переважною сполукою Формули I є:

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-морфолін-4-іл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

та його сольвати, гідрати, таутомери та фармацевтично прийнятні солі.

Ще іншими переважними сполуками формули I є:

{4-[1-(3-аміно-3-метил-бутирил)-піперидин-4-іл]-2-циклогекс-1-еніл-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти,

(2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4H-[1,2,4]-триазол-3-карбонової кислоти сіль біс трифтороцтової кислоти,

(2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 5-хлор-4H-[1,2,4]-триазол-3-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти,

[2-циклогекс-1-еніл-4-(цис-2,6-диметил-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль біс трифтороцтової кислоти,

[2-циклогекс-1-еніл-4-(транс-2,6-диметил-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль біс трифтороцтової кислоти,

[2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(R)-(+)-(2,3-дигідрокси-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-феніл]-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

[2-циклогекс-1-еніл-4-(1-метокси-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти,

[6-(4,4-диметил-циклогекс-1-еніл)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4]біпіридиніл-5-іл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти,

{4-[1-(2-аміно-2-метил-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-2-циклогекс-1-еніл-феніл}-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти та

[6-циклогекс-1-еніл-1'-(2-метансульфоніл-етил)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4]біпіридиніл-5-іл]-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

та їх сольвати, гідрати, таутомери та фармацевтично прийнятні солі.

Додатковими переважними сполуками Формули I є:

{2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-метиламіно-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти,

[1'-(2-диметиламіно-ацетил)-6-(4,4-диметил-циклогекс-1-еніл)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4]біпіридиніл-5-іл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти та

[6-(4,4-диметил-циклогекс-1-еніл)-1'-(2-метансульфоніл-етил)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-

[2,4]біпіридиніл-5-іл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти, та їх сольвати, гідрати, таутомери та фармацевтично прийнятні солі

Винахід також відноситься до способів інгібування активності протеїн тирозин кіназ у ссавця за допомогою введення терапевтично ефективної кількості, принаймні, однієї сполуки Формули I. Переважною тирозин кіназою є c-fms.

Вважають, що винахід включає енантіомерні, діастереомерні та таутомерні форми всіх сполук Формули I, а також і їх рацемічні суміші. Крім того, деякі зі сполук, представлених Формулою I, можуть бути проліками, тобто, похідними діючих ліків, які мають вищі здатності до доставки та терапевтичне значення в порівнянні з діючими ліками. Проліки перетворюються на активні ліки за допомогою ферментних або хімічних процесів *in vivo*.

#### I. Визначення

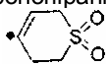
Термін "алкіл" відноситься до радикалів, як з лінійним, так і з розгалуженим ланцюгом, що містять до 12 атомів вуглецю, переважно до 6 атомів вуглецю, якщо не вказано інше, та включає, але не обмежується, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, гексил, ізогексил, гептил, октил, 2,2,4-триметилпентил, ноніл, децил, ундецил та додецил.

Термін "гідроксіалкіл" відноситься до радикалів, як з лінійним, так і з розгалуженим ланцюгом, що містять до 6 атомів вуглецю, в яких один атом водню замінений на OH групу.

Термін "гідроксіалкіламіно" відноситься до гідроксіалкільної групи, в якій один атом водню у вуглецевому ланцюзі замінений на аміно групу, де азот є точкою приєднання до залишку молекули.

Термін "циклоалкіл" відноситься до насиченого або частково ненасиченого кільця, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю. В кільці необов'язково можуть бути присутні до чотирьох алкільних замісників. Приклади включають циклопропіл, 1,1-диметил циклобутіл, 1,2,3-триметилциклопентил, циклогексил, циклопентеніл, циклогексеніл та 4,4-диметил циклогексеніл.

Термін "дигідросульфонопіраніл" відноситься

до наступного радикалу:  Термін "гідроксіалкіл" відноситься до, принаймні, однієї гідроксильної групи, зв'язаної з будь-яким атомом вуглецю в алкільному ланцюзі.

Термін "аміноалкіл" відноситься до, принаймні, однієї первинної або вторинної аміно групи, зв'язаної з будь-яким атомом вуглецю в алкільному ланцюзі, де алкільна група є точкою приєднання до залишку молекули.

Термін "алкіламіно" відноситься до аміно з одним алкільним замісником, де аміно група є точкою приєднання до залишку молекули.

Термін "діалкіламіно" відноситься до аміно з двома алкільними замісниками, де аміно група є точкою приєднання до залишку молекули.

Термін "гетероароматичний" або "гетероарил" відноситься до 5 - 7-членних моно-або до 8 - 10-членних біциклічних ароматичних кільцевих систем, в якій будь-яке кільце може містити від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з N, O або S,

де атоми азоту та сірки можуть існувати в будь-якому дозволеному окисненому стані. Приклади включають бензimidазоліл, бензотіазоліл, бензотієніл, бензоксазоліл, фурил, імідазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, піразиніл, піразоліл, піридил, піримідиніл, піроліл, хінолініл, тіазоліл та тієніл.

Термін "гетероатом" відноситься до атома азоту, атома кисню або атома сірки, де атоми азоту та сірки можуть існувати в будь-яких дозволених окиснених станах.

Термін "алкокси" відноситься до радикалів з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містять до 12 атомів вуглецю, якщо не вказано інше, зв'язаних з атомом кисню. Приклади включають метокси, етокси, пропокси, ізопропокси та бутокси.

Термін "арил" відноситься до моноциклічних або біциклічних ароматичних кільцевих систем, що містять від 6 до 12 вуглеців в кільці. В кільці необов'язково можуть бути присутні алкільні замісники. Приклади включають бензол, біфеніл та нафталін.

Термін "аралкіль" відноситься до  $C_{1-6}$  алкільної групи, що містить арильний замісник. Приклади включають бензил, фенілетил або 2-нафтилметил.

Термін "сульфоніл" відноситься до групи  $-S(O)_2R_a$ , де  $R_a$  являє собою водень, алкіль, циклоалкіль, галоалкіль, арил, аралкіль, гетероарил та гетероаралкіль. "Сульфонілюючий агент" вводить групу  $-S(O)_2R_a$  в молекулу.

## II. Терапевтичне використання

Сполуки Формули I представляють нові ефективні інгібітори протеїн тирозин кінази, як наприклад c-fms, та можуть бути корисними при попередженні та лікуванні розладів, що є наслідком дій цих кіназ.

Винахід також забезпечує способи інгібування протеїн тирозин кінази, який включає контактування протеїн тирозин кінази з ефективною інгібуючою кількістю, принаймні, однієї зі сполук Формули I. Переважною тирозин кіназою є c-fms. Сполуки за даним винаходом також є інгібіторами активності FLT3 тирозин кінази. В одному втіленні інгібування протеїн тирозин кінази, принаймні одну зі сполук Формули I об'єднують з відомим інгібітором тирозин кінази.

В різних втіленнях винаходу, протеїн тирозин кінази, які інгібують за допомогою сполук Формули I, знаходяться в клітинах, в ссавці або *in vitro*. У випадку ссавців, які включають людей, вводять терапевтично ефективну кількість фармацевтично прийнятної форми, принаймні, однієї зі сполук Формули I.

Винахід, крім того, забезпечує способи лікування раку у ссавців, включаючи людей, які включають введення терапевтично ефективної кількості фармацевтично прийнятної композиції, що містить, принаймні, одну сполуку Формули I. Приклади раку включають, але не обмежуються, гостру мієлоїдну лейкемію, гостру лімфоцитарну лейкемію, рак яєчників, рак маткових труб, рак молочної залози, рак товстої кишки, рак шлунку, лейкоз ворсистих клітин та не дрібноклітинну карциному легені. Винахід також забезпечує способи лікування певних передракових станів, включаючи мієлофіброз. В одному втіленні винаходу, ефекти-

вна кількість, принаймні, однієї сполуки Формули I вводять в комбінації з ефективною кількістю хіміотерапевтичного засобу.

Винахід, крім того, забезпечує способи лікування та попередження метастазу, що є результатом раку, який включають, але не обмежуються, рак яєчників, рак маткових труб, рак молочної залози, рак товстої кишки, рак шлунку, лейкоз ворсистих клітин та недрібноклітинну карциному легені.

Винахід, крім того, забезпечує способи лікування остеопорозу, хвороби Пагета та інших хвороб, в яких ресорбція кістки опосередковує захворюваність, включаючи артрит, пошкодження протезу, остеолітичну саркому, мієлому та метастаз пухлини в кістки, який часто відбувається при раку, включаючи, але не обмежуючись, рак молочної залози, рак передміхурової залози та рак товстої кишки.

Винахід також забезпечує способи лікування болю, зокрема скелетного болю, викликаного метастазом пухлин або остеоартритом, а також вісцерального, запального та нейрогенного болю.

Винахід також забезпечує способи лікування серцево-судинних, запальних та аутоімунних хвороб у ссавців, включаючи людей, які включають введення терапевтично ефективної кількості фармацевтично прийнятної форми, принаймні, однієї зі сполук Формули I. Приклади хвороб із запальним компонентом включають гломерулонефрит, запальне захворювання кишки, пошкодження протезу, саркоїдоз, застійну обструктивну легеневу хворобу, астму, панкреатит, ВІЛ інфекцію, псоріаз, діабет, ангіогенез, пов'язаний з пухлиною, макулярну дегенерацію, пов'язану з віком, діабетичну ретинопатію, рестеноз, шизофренію або хворобу Альцгеймера. Ці хвороби можна ефективно лікувати за допомогою сполук за даним винаходом. Інші хвороби, які можна ефективно лікувати, включають, але не обмежуються, атеросклероз та гіпертрофію серця. Також за допомогою сполук за даним винаходом можна лікувати аутоімунні хвороби, такі як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, розсіяний склероз або увеїт.

Коли сполуки за винаходом використовують як інгібітори протеїн тирозин кінази, вони можуть бути введені в ефективній кількості в межах діапазону дозування від приблизно 0,5мг до приблизно 10г, переважно від приблизно 0,5мг до приблизно 5г, в єдиній або розділених щоденних дозах. На введення дозування будуть впливати чинники, такі як шлях введення, стан здоров'я, вага та вік реципієнту, частота лікування та наявність супутнього та непов'язаного лікувань.

Сполуки Формули I можуть бути виготовлені у фармацевтичних композиціях, що містять будь-які відомі фармацевтично прийнятні носії, приклади носіїв включають, але не обмежуються, будь-які прийнятні розчинники, дисперсні середовища, покриття, антибактеріальні і протигрибкові засоби та ізотонічні агенти. Приклади наповнювачів, які також можуть бути компонентами препарату, включають заповнювачі, зв'язуючі речовини, агенти дезинтеграції та змазуючі речовини.

Фармацевтично прийнятні солі сполук Формули I включають традиційні нетоксичні солі або чет-

вертинні солі амонію, які утворені з неорганічними чи органічними кислотами або основами. Приклади таких кислотно-адитивних солей включають ацетат, адипат, бензоат, бензолсульфонат, цитрат, камфорат, додецилсульфат, гідрохлорид, гідробромід, лактат, малеат, метансульфонат, нітрат, оксалат, півалат, пропіонат, сукцинат, сульфат та тартрат. Основні солі включають солі амонію, солі лужних металів, такі як солі натрію та калію, солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію та магнію, солі з органічними основами, такі як дициклогексиламіно солі, та солі з амінокислотами, такими як аргінін. Також, основні групи, що містять азот, можуть бути кватернізовані з, наприклад, алкіл галогенідами.

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть бути введені за допомогою будь-яких засобів, які досягають вказаної мети. Приклади включають введення парентеральним, підшкірним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, внутрішньочеревним, транс дермальним, букальним або окулярним шляхом. Альтернативно або супутньо, введення може бути пероральним. Прийнятні препарати для парентерального введення включають водні розчини активних сполук в розчинній у воді формі, наприклад, розчинні у воді солі, кислотні розчини, лужні розчини, розчини в декстрозі-воді, ізотонічні розчини вуглеводів та комплекси з включенням циклодекстрину.

Поліморфи та сольвати

Крім того, сполуки за даним винаходом можуть мати одну або більше поліморфних або аморфних кристалічних форм, та, мається на увазі, що вони, як такі, включені в межі даного винаходу. Крім того, сполуки можуть утворювати сольвати, наприклад з водою (тобто, гідрати) або звичайними органічними розчинниками. Як використовується в даній заявці, термін "сольват" означає фізичну асоціацію сполук за даним винаходом з однією або більше молекулами розчиннику. Ця фізична асоціація залучає різні ступені іонного та ковалентного зв'язку, включаючи водневий зв'язок. В певних прикладах сольват можна виділити, наприклад, коли одна або більше молекул розчинника включені в кристалічну ґратку кристалічної твердої речовини. Мається на увазі, що термін "сольват" включає, як сольвати, що знаходяться у розчині, так і здатні до виділення сольвати. Необмежуючі приклади прийнятих сольватів включають етанолати, метанолати та подібні.

Мається на увазі, що даний винахід включає в свої межі сольвати сполук за даним винаходом. Таким чином, в способах лікування за даним винаходом, термін "введення" повинен включати засоби для лікування, полегшення або попередження синдрому, розладу або хвороби, описаних в даній заявці, сполуками за даним винаходом або їх сольватом, які очевидно будуть включені в межі винаходу, хоча вони конкретно не розкриті.

III. Способи одержання

Схема 1

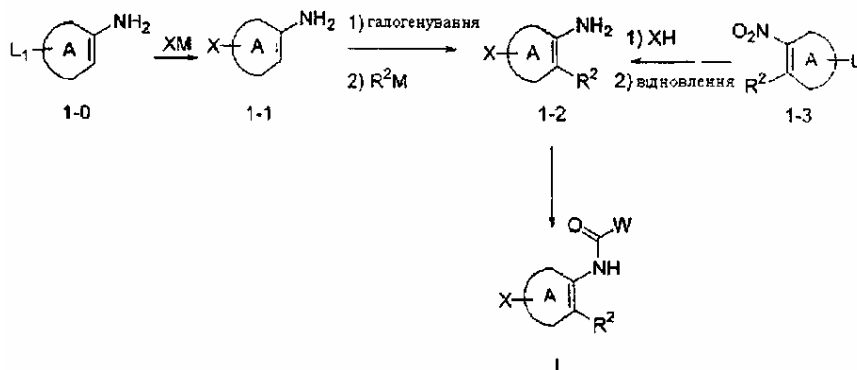


Схема 1 ілюструє загальну методику одержання сполук Формули I.

Сполуки Формули 1-2 можуть бути одержані за допомогою орто-галогенування, переважно бромовання, аміно сполук Формули 1-1, з наступними реакціями сполучення, що каталізуються металом, з бороновими кислотами або бороновими ефірами (реакції Сузукі, де  $R^2M$  являє собою  $R^2B(OH)_2$  або бороновий ефір) або реагентами на основі олова (реакції Стіла, де  $R^2M$  являє собою  $R^2Sn(алкіл)_3$ ) [для огляду, див. N. Miyashita, A. Suzuki, Chem. Rev., 95:2457 (1995), J. K. Stille, Angew. Chem, Int. Ed. Engl., 25:508024 (1986) та A. Suzuki in Metal-Catalyzed Coupling Reactions, F. Deiderich, P. Stang, Eds, Wiley-VCH, Weinheim (1988)]. Сполуки формули 1-1 можуть бути комерційно доступні, або для одержання сполук Формули 1-1, виходячи з вихідної речовини 1-0, можуть бути використані

описані вище реакції перехресного сполучення, опосередковані паладієм.

Переважаючими умовами для бромовання 1-1 є N-бромсукцинімід (NBS) у прийнятному розчиннику, такому як N,N-диметилформамід (DMF), дихлорметан (DCM) або ацетонітрил. Сполучення, каталізовані металом, переважно реакції Сузукі, можуть бути проведені відповідно до стандартної методики, переважно в присутності каталізатору на основі паладію, такого як тетракіс(трифенілфосфін)палладій (0) ( $Pd(PPh_3)_4$ ), водної основи, такої як водн.  $Na_2CO_3$ , та прийнятного розчиннику, такого як толуол, етанол, диметоксіетан (DME) або DMF.

Сполуки Формули 1 можуть бути одержані за допомогою реакції сполук Формули 1-2 з карбоновими кислотами  $WCOOH$  відповідно до стандартних методик утворення амідного зв'язку [для огляду, див.: M. Bodansky and A. Bodansky, The

Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, NY (1984)] або за допомогою реакції з хлорангідридами кислот  $WCO_2R_q$  або активованими ефірами  $WCO_2R_q$  (де  $R_q$  являє собою групу, що відходить, таку як пентафторфеніл або N-сукцинімід). Переважними умовами реакцій для сполучення з  $WCOOH$  є: коли  $W$  являє собою фуран, оксаліл хлорид в DCM з DMF, як каталізатором, з одержанням хлорангідриду кислоти  $WCO_2H$  та потім сполучення в присутності триалкіламіну, такого як DIEA; коли  $W$  являє собою пірол, гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду (EDCI) та 1-гідроксибензотриазол-6-сульфонамідометил гідрохлорид (HOBt); та коли  $W$  являє собою імідазол, переважними умовами є гексафторфосфат бромтрипіролідінофосфонію ( $PyBrOP$ ) та діізопропілетиламін (DIEA) в DCM.

Розуміють, що необов'язкове заміщення, присутнє в кільці A у Формулі I, може бути присутнім у вихідних речовинах 1-1 або 1-3 та, в таких випадках, воно буде існувати для синтезу, наведеного на Схемі 1. Альтернативно різні замісники в сполуках Формули I можуть бути введені різними шляхами, описаними нижче, з одержанням необов'язкового заміщення, наведеного для Формули I. Група, що відходить, "L<sub>1</sub>", присутня в кільці A у Формулі 1-0 або 1-3, може бути заміщена до або на будь-якій стадії Схеми 1. Коли такі групи, що відходять, (переважно фтор або хлор) активуються нітро групою Формули 1-3 для нуклеофільної атаки, вони можуть бути піддані прямому нуклеофільному ароматичному заміщенню за допомогою аміаку та аніону азиду або за допомогою амінів, спиртів, тіолів та інших нуклеофілів в присутності прийнятної основи, такої як  $K_2CO_3$ , N,N-діізопропілетиламін (DIEA) або  $Net_3$ . Коли група, що відходить, прийнятна для сполучень, каталізованих металом, (переважно бром або трифторметансульфонілокси), може бути проведений цілий ряд реакцій перехресного сполучення (як наприклад реакції Сузукі або Стілу, які описані вище, для введення  $R^2$ ) Інші реакції сполучення, каталізовані металом, які можуть бути використані, включають ароматичне та гетероароматичне амінування та амідування [для огляду, див.: S. L. Buchwald, et al, *Top. Curr. Chem.*, 219:131-209 (2001) та J. F. Hartwig in "Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis," Wiley Interscience, NY (2002)]. Додаткові реакції перехресного сполучення, каталізовані металом, з 2,4,6-триметилциклотрибороксаном можуть бути використані, якщо L<sub>1</sub> являє собою бром, йод або хлор, активований нітро, з одержанням необов'язкового заміщення метилом [див. M. Gray, et al, *Tetrahedron Lett.*, 41:6237-40(2000)].

В деяких випадках, початкові замісники можуть бути додатково дериватизовані, як описано нижче, з одержанням кінцевого заміщення Формули I.

Альтернативний спосіб введення гетероциклічних замісників, що містять азот, в кільце A полягає в утворенні гетероциклу з аміно групи в кільці A. Аміно група може бути первісно присутня у вихідній речовині в захищеній або незахищеній формі або може бути одержана в результаті відновлення нітро групи, яка також може бути або

первісно присутня у вихідній речовині, або приєднана за допомогою реакції нітрування. Крім того, аміно група може бути одержана за допомогою відновлення азидної групи, яка може бути присутня у вихідній речовині, або може бути одержана в результаті нуклеофільного ароматичного заміщення активованого галогеніду аніоном азиду, як згадано вище. Аміно група також може бути одержана в результаті нуклеофільного ароматичного заміщення активованого галогеніду (в, наприклад нітрогалогеніду) аміаком або аніоном еквіваленту захищеного аміаку, наприклад, трет-бутил карбаматом. Якщо амін вводять в захищеній формі, захист може бути знятий відповідно до стандартних способів, описаних в літературі. [Для прикладів амінозахисних груп та способів зняття захисту див.: Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991)]. Реакція утворення кільця включає обробку анілінової аміно групи прийнятним необов'язково заміщеним діелектрофілом, переважно дигалогенідом або дикарбонільною сполукою, що приводить до двох заміщень в аміно групі з одержанням необов'язково заміщеного гетероциклу. У випадку дигалогенідів може бути додана будь-яка з прийнятних основ, як поглинач кислоти, така як наприклад карбонат калію, гідроксид натрію, або триалкіламін, такий як триетиламін. Таким чином, обробка біс(2-галоетил)аміном, таким як біс(2-хлоретил)амін або біс(2-брометил)амін, буде надавати піперазинове кільце [див., наприклад, *J. Med. Chem.*, 29: 640-4 (1986) та *Med. Chem.*, 46: 2837 (2003)]. Необов'язкове заміщення на азоті аміну в реагенті буде вводити необов'язкове заміщення на кінцевому аміні піперазину. Наприклад, обробка N,N-біс(2-хлоретил)аніліном буде надавати N-фенілпіперазино групу. Обробка біс(2-галоетил)ефіром або біс(2-галоетил)тіоефіром буде надавати морфолінове або тіоморфолінове кільце, відповідно.

Інший альтернативний спосіб прямого заміщення для введення гетероциклічних замісників в кільце A полягає в утворенні гетероциклу з альдегіду (тобто з формільної групи в кільці A). Формільна група може бути первісно присутня у вихідній речовині в захищеній чи незахищеній формі або може бути одержана в результаті будь-якої з реакцій формілювання, відомих з літератури, включаючи реакцію Вільсмейєра-Хаака [для огляду хімії формілювання, див.: G. A. Olah, et al, *Chem Rev.*, 87: (1987)] або за допомогою пара-формілювання нітроароматиків [див.: A. Katritsky and L. Xie, *Tetrahedron Lett.*, 37:347-50 (1996)].

Остаточно розуміють, що сполуки Формули I можуть бути додатково дериватизовані. Захисні групи в сполуках Формули I можуть бути видалені відповідно до стандартним методик синтезу Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991)] та потім можуть бути піддані подальшій дериватизації. Приклади подальшої дериватизації сполук Формули I включають, але не обмежуюся: коли сполуки Формули I містять первинний або вторинний амін, амін може бути підданий реакції з альдегідами або кетонами в присутності відновника, такого як триацетоксиборгідрид натрію [див. Abdel-Magid J. *Org. Chem.*

61, pp. 3849-3862, (1996)], для відновного алкілювання; з хлорангідами кислоти або карбоновими кислотами та реагентом, що утворює амідний зв'язок, як описано вище, з одержанням амідів; з сульфоніл хлоридами з одержанням сульфонамідів; з ізоціанатами з одержанням сечовин; з арил- або гетероарил-галогенідами в присутності катализатора на основі паладію, як описано вище (див. посилання на Бухвальда та Хартвіга, наведені вище), з одержанням арил та гетероариламінів. Крім того, коли сполуки Формули I містять арил галогенід або гетероарил галогенід, ці сполуки можуть бути піддані реакціям, що каналізуються металом, з бороновими кислотами (наприклад, сполучення Сузукі або Стіла, як описано вище) або амінами чи спиртами (сполучення типу Бухвальда або Хартвіга, див посилання на Бухвальда та Хартвіга, наведені вище). Коли сполуки-Формули I містять ціано групу, ця група може бути гідролізо-

вана до амідів або кислот в кислих або основних умовах. Основні аміни можуть бути окиснені до N-оксидів та навпаки N-оксиди можуть бути відновлені до основних амінів. Коли сполуки Формули I містять сульфід, ациклічний або циклічний, сульфід додатково може бути окиснений до відповідних сульфоксидів або сульфонів. Сульфоксиди можуть бути отримані за допомогою окиснення, використовуючи прийнятний окисник, такий як один еквівалент (мета-хлорпербензойної кислоти) MCPBA, або за допомогою обробки  $\text{NaIO}_4$  [див., наприклад, J. Regan, et al, J. Med. Chem., 46: 4676-86 (2003)] та сульфони можуть бути одержані, використовуючи два еквіваленти MCPBA, або за допомогою обробки N-оксидом 4-метилморfolіну та каталітичним тетрооксидом осмію [див, наприклад, заявка PCTWO 01/47919].

Схема 2а

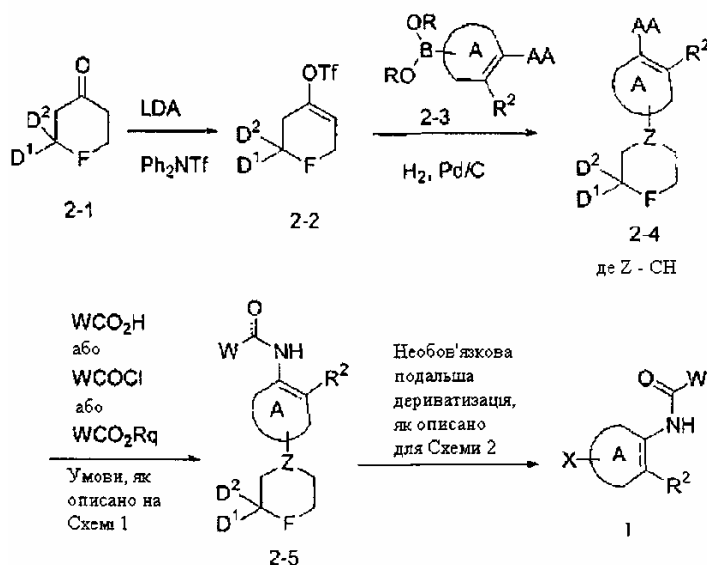


Схема 2а ілюструє одержання сполук Формули I. F являє собою  $-\text{N}Q_aQ_bR^3$ ,  $-\text{O}-$ , S, SO або  $\text{SO}_2$ , та AA являє собою  $-\text{NH}_2$  або  $-\text{NO}_2$ .  $D^1$  та  $D^2$  наведені лише з метою ілюстрації; фахівець в даній галузі техніки визнає, що  $D^5$ ,  $D^6$ ,  $D^7$ ,  $D^8$  також можуть бути присутні. Кетони формули 2-1 можуть бути перетворені на вініл трифлат формули 2-2 за допомогою обробки ненуклеофільною основою, такою як LDA, та потім поглинання одержаного еноляту трифторметансульфонатним реагентом, таким як трифторметансульфоновий ангідрид або переважно N-фенілтрифторметансульфонімід. Сполучення Сузукі боронових кислот або боронатних ефірів формули 2-3 з вініл трифлатами формули 2-2 може забезпечити сполуки формули 2-4, в яких  $Z=C$  [Synthesis, 993 (1991)].

Для сполук формули 2-4 обробка Pd/C може відновлювати олефін (та нітро, якщо  $AA=\text{NO}_2$ ) з одержанням  $Z=\text{CH}$ ,  $AA=\text{NH}_2$ . Сполуки формули 2-4, в яких F представляє  $-\text{SO}_2$ , можуть бути одержані зі сполук формули 2-4, в яких  $AA=\text{NO}_2$  та F являє собою сульфід ( $F=-\text{S}-$ ), за допомогою окис-

нення MCPBA або іншими способами, описаними на Схемі 1. Нітро група потім може бути відновлена на Pd/C з відновленням, як нітро, так і олефіну.

Сполуки формули 2-4 ( $AA=\text{NH}_2$ ) потім перетворюють на сполуки Формули I, якщо не потрібно ніяких подальших модифікацій, як описано на Схемі 1.

Сполуки формули 2-5 можуть, крім того, бути модифіковані з одержанням додаткових сполук Формули I. Наприклад, у випадках, коли F являє собою  $-\text{N}Q_aQ_bR^3$ ,  $Q_aQ_b$ =прямий зв'язок та  $R^3$  представляє BOC захисну групу ( $\text{CO}_2\text{tBu}$ ), BOC група може бути видалена відповідно до стандартної методики, як наприклад трифтороцтова кислота (TFA) в DCM (Greene and Wuts, ibid), з одержанням вторинного аміну, який потім може бути додатково дериватизований з одержанням сполук Формули I. Подальша дериватизація включає, але не обмежується: реакції з альдегідами або кетонами в присутності відновника, такого як триацетоксиборгідрід натрію, з одержанням сполук Форму-

ли II, в яких  $F=NCH_2R^3$  (A. F. Abdel-Magid, *ibid.*); з хлорангідридами кислоти або з карбоновими кислотами та реагентом, що утворює амідний зв'язок (як описано на Схемі 1), з одержанням сполук формули II, в яких  $F=NCOR^3$ ; з сульфоніл хлоридами (як описано на Схемі 1) з одержанням сполук Формули I, в яких  $F=NSO_2R_a$ ; з ізоціанатами (як описано на Схемі 1) з одержанням сполук Формули II, в яких  $F=NCOR_aR_b$ ; або піддані реакціям замі-

щення, що каталізуються металами, як наведено на Схемі 1, з одержанням сполук Формули I, в яких  $F=NR^1$ . (S. L. Buchwald, et al, *ibid.*; J. H. Hartwig, *ibid.*). Для зазначеного вище прикладу,  $R_a$  та  $R_b$  незалежно являють собою водень, алкіл, циклоалкіл, галоалкіл, арил, аралкіл, гетероарил та гетероаралкіл.

Схема 2b

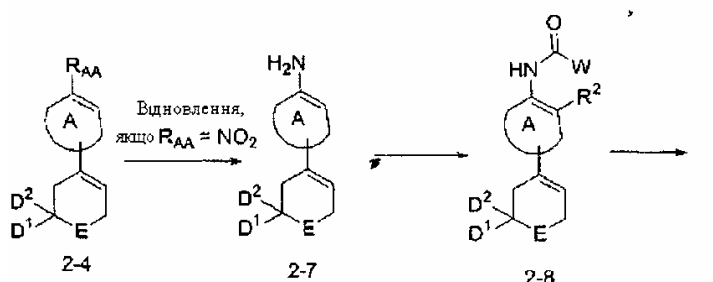


Схема 2b ілюструє модифікацію Схеми 2a для синтезу частково ненасичених сполук Формули I. Е являє собою  $-NQ_aQ_bR^3$ ,  $-O-$  ( $D^1=D^2=H$ ),  $-S-$  ( $D^1=D^2=H$ ),  $-SO-$  ( $D^1=D^2=H$ ) або  $-SO_2-$  ( $D^1=D^2=H$ ), та  $R_{AA}$  представляє  $-NH_2$  або  $-NO_2$ . Сполуки формули 2-4 одержують, як показано на Схемі 2. Якщо  $R_{AA}=-NO_2$ , нітро група повинна бути відновлена за допомогою способу, який не відновлює олефіни, таким як залізо та хлорид амонію. Якщо  $R_{AA}$  у фо-

рмулі 2-4 являє собою аміно групу, тоді не потрібно жодної стадії, та сполуки формули 2-4 також є сполуками формули 2-7. Для одержання сполук формули 2-7, в яких  $E=-SO_2-$  або  $-SO-$ , повинне бути проведено окиснення сульфиду в сполуці 2-4, в якій  $R_{AA}=-NO_2$ , як описано вище, з наступним відновленням нітро.

### III. Способи одержання

Схема 3

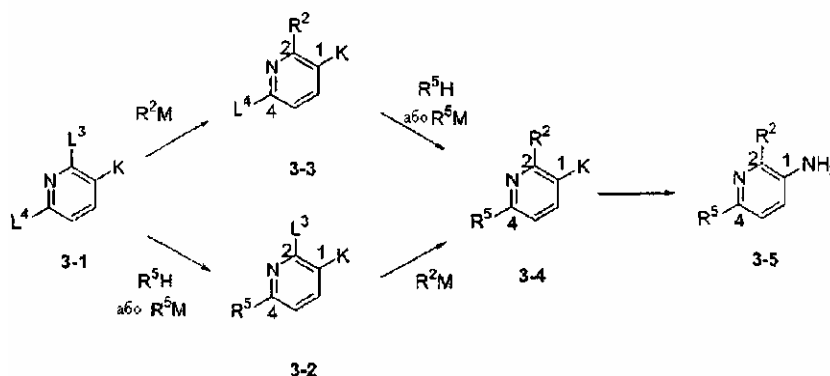


Схема 3 ілюструє одержання проміжних сполук для синтезу сполук Формули I, в яких кільце А являє собою піридил, та  $R^5$  є необов'язковим заміщенням на кільці А або одним з гетероциклічних замісників, як визначено у Формулі I.  $K=NH_2$  або інші функціональні групи, такі як  $NO_2$ ,  $COOH$  або  $COOR$ , які в підсумку можуть бути перетворені на аміно групу за допомогою відомих з літератури способів, таких як відновлення для  $NO_2$  (як описано для Схеми 1) або перегрупування Курціуса для  $COOH$  [для огляду, див. *Organic Reactions*, 3: 337 (1947)].  $L^3$  та  $L^4$  являють собою галогени ( $K=COOH$  також може бути одержаний з  $K=COOR$  за допомогою простого гідролізу, каталізованого основою або кислотою).

Взагалі, селективність та порядок введення  $R^2$  та  $R^5$  можуть бути досягнуті за допомогою віднос-

ної реактивності галогенів  $L^3$  та  $L^4$ , вибраних в сполуці (3-1), внутрішньої селективності гетероциклу та/або використаних умов реакції. Приклад використання відносної реактивності галогенів  $L^3$  та  $L^4$  в селективному введенні  $R^2$  та  $R^5$  буде включати ситуацію, коли, в сполуках Формули 3-1, в яких  $L$  являє собою фторогрупу та  $L$  являє собою бромогрупу, селективне заміщення фторогрупи на нуклеофіл може бути досягнуте після заміщення залишкової бромогрупи за допомогою хімії заміщення, що каталізується металом (як наприклад реакції перехресного сполучення Сузукі або Стіла, як додатково описано нижче). Так само в сполуках Формули 3-1, в яких один з  $L^3$  та  $L^4$  являє собою йодогрупу та інший являє собою бром або хлорогрупу, хімія селективного заміщення, що каталізується металом (як наприклад реакції перехресного

сполучення Сузукі або Стіла чи амінування Бухвальда/Хартвіга, як додатково описано нижче) на йодогрупі може бути досягнута після заміщення залишкової бромо або хлорогрупи за допомогою іншої реакції заміщення, що каталізується металом.

Як проілюстровано на Схемі 3, група, що відходить,  $L^3$  у Формулі 3-1 спочатку може бути заміщена з отриманням сполук Формули 3-3 або група, що відходить,  $L^4$  спочатку може бути заміщена з отриманням сполуки Формули 3-2. Сполуки 3-2 або 3-3 потім можуть бути піддані реакції, щоб замінити  $L^3$  або  $L^4$ , з одержанням сполуки Формули 3-4.

Таким чином, пряме нуклеофільне заміщення або амінування, що каталізується металом, сполуки Формули 3-1 вторинним аміном, аміаком або захищеним аміном, таким як трет-бутил карбамат [для огляду, див. Modern Animation Methods: Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000], можуть бути використані для введення  $R^3$  у Формули 3-2 або 3-3, де  $R^5$  являє собою первинний або вторинний амін, аміно групу ( $NH_2$ ) та еквівалент аміну або захищену аміно групу. Сполучення, каталізоване металом, сполуки 3-1 з бороновими кислотами або бороновими ефірами (реакція Сузукі, Мґрупа боронової кислоти або група боронованого ефіру) або з оловоорганічною сполукою (реакція Стіла,  $M=SnR_3$ , де  $R_3$ =алкіл та інші замісники, як визна-

чено вище, як описано на Схемі 1, може забезпечувати сполуки Формул 3-2 або 3-3.

Сполука 3-2 потім може бути перетворена на сполуку 3-4 за допомогою сполучення по Сузукі або Стілу, що каталізується металом, як викладено вище.  $L$  в сполуці 3-3 також потім може бути заміщений  $R^5$  з одержанням сполук Формули 3-4, знову, за допомогою прямого нуклеофільного заміщення або реакції, що каталізується металом, з нуклеофілом або за допомогою подібної реакції перехресного сполучення, що каталізується металом, як викладено вище. Коли  $R^5$  у формулах (3-2, 3-3 або 3-4) являє собою захищений амін та  $K$  не є аміно групою, захист може бути знятий, щоб демаскувати аміно функціональність. Ця аміно функціональність потім може бути додатково дериватизована, як описано на Схемі 1. Коли група  $K$  у Формулі 3-4 не є аміно групою (як наприклад функціональність, описана вище), вона може бути перетворена на аміно групу за допомогою відомих з літератури способів [див., наприклад Comprehensive Organic Transformations: Larock, R.S.; Wiley and Sons Inc., USA, 1999] та одержаний амін 3-5 може бути використаний в реакціях утворення амідного зв'язку, як описано на Схемі (1), з отриманням сполук Формулі I. Коли  $K$  у Формулі 3-4 являє собою аміно групу, вона може бути використана безпосередньо в амідному сполученні, як викладено вище.

Схема 4a

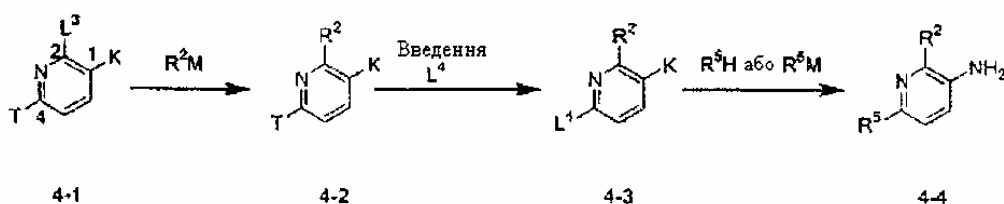
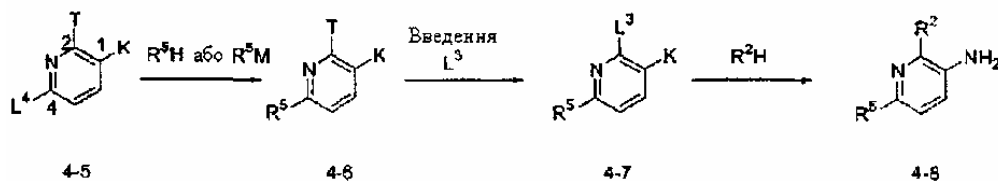


Схема 4b



Схеми 4a та 4b ілюструють одержання проміжних сполук для подальшої модифікації відповідно до Схеми 3, виходячи з моногалогаміщеної сполуки Формул 4-1 та 4-5, за допомогою введення другої групи, що відходить, після того, як заміна першої групи була завершена. Ці сполуки також можуть бути використані для синтезу сполук Формули I, в яких кільце А являє собою піридин та  $R^5$  є або необов'язковим заміщенням в кільці А, або одним з гетероциклічних замісників. Як на Схемі 3, залишкові положення в піридиновому кільці можуть бути заміщені, як описано у Формулі 1.  $K=NH_2$  або інші функціональні групи, такі як  $NO_2$ ,  $COOH$  або  $COOR$ , які у підсумку можуть бути перетворені на аміно групу за допомогою відомих з літератури способів, таких як відновлення або перегрупуван-

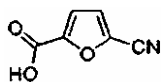
ня Курціуса, як описано на Схемі 3.  $L$  та  $L$  являють собою галогени. В цих сполуках,  $T$  являє собою або  $H$ , або функціональну групу, таку як  $OH$ , яка може бути перетворена на групи, що відходять,  $L^3$  або  $L^4$ , такі як галоген, трифлат або мезилат, за допомогою відомих з літератури способів [див., наприклад, Nicolai, E., et al., J. Heterocyclic Chemistry, 31. (73), (1994)]. Заміна  $L^3$  в сполуці Формули 4-1 або  $L^4$  у Формулі 4-5 за допомогою способів, описаних на Схемі 3, може надавати сполуки Формул 4-2 та 4-6. У цей момент, замісник  $T$  сполук 4-2 або 4-6 може бути перетворений на групу, що відходить,  $L^4$  або  $L^3$  (переважно галоген) за допомогою стандартних способів з одержанням сполук Формул 4-3 та 4-5. Наприклад, коли  $T=OH$ , переважними реагентами протягом проведення

цього перетворення є тіоніл хлорид,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{POCl}_3$  або  $\text{PBr}_3$  [див., протягом прикладів, Kolder, den Hertog., Reel Tray. Chim. Pays-Bas, 285, (1953). та Iddon, B, et. al., J. Chem. Soc. Perkm Trans. 1., 1370, (1980)]. Коли  $\text{T}=\text{H}$ , він може бути безпосередньо галогенований (переважно бромований) з одержанням сполук Формул 4-3 або 4-7 [див., наприклад, Sanibano, V. et al., Synthesis, 14, 2175, (2001)]. Переважними умовами протягом бромовання є NBS у прийнятному розчиннику, такому як DC M або ацетонітрил.

Сполуки Формул 4-3 або 4-7 можуть бути перетворені на сполуки Формул 4-4 або 4-8 шляхом введення залишкових груп  $\text{R}^2$  або  $\text{R}^5$ , відповідно, за допомогою способів, описаних вище, та потім на сполуки Формули I, за допомогою способів, описаних на Схемі 3 протягом перетворення сполук Формул 3-4 та 3-5 на сполуки Формули I.

#### Приклад 1

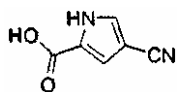
##### 5-Ціано-фуран-2-карбонова кислота



До колби з мішалкою та колонкою Vigreux під  $\text{Ar}$  додавали 2-форміл-5-фуранкарбонову кислоту (2,8г, 20ммоль), гідрохлорид гідроксиламіну (2,7г, 40ммоль) та сухий піридин (50мл). Суміш нагрівали до  $85^\circ\text{C}$ , додавали оцтовий ангідрид (40мл) та суміш перемішували протягом 3год. Після охолодження до  $60^\circ\text{C}$  додавали воду (250мл) та суміш перемішували при  $\text{RT}$  протягом 70год. Суміш підкисляли до  $\text{pH}=2$  концентрованою соляною кислотою та екстрагували 3:1 дихлорметан-ізопропанол (8x100мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (100мл), сольовим розчином (100мл), сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовто-коричневої твердої речовини (1,26г, 46 %).  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400МГц):  $\delta$  14,05 (br s, 1H), 7,74 (d, 1H,  $\text{J}=3,8\text{Гц}$ ), 7,42 (d, 1H,  $\text{J}=3,8\text{Гц}$ ).

#### Приклад 2

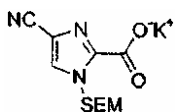
##### 4-Ціано-1H-пірол-2-карбонова кислота



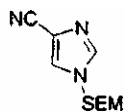
Зазначена у заголовку сполука була одержана відповідно до описаної в літературі методики [Loader and Anderson, Canadian J. Chem. 59: 2673 (1981)].  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400МГц):  $\delta$  12,70 (br s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,13 (s, 1H).

#### Приклад 3

##### 4-Ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоксилат сіль калію

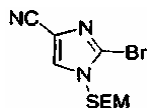


а) 1-(2-Триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-4-карбонітрил



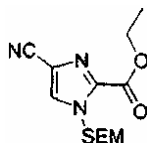
В колбу поміщали імідазол-4-карбонітрил (0,5г, 5,2ммоль) (Synthesis, 677, 2003), 2-(триметилсиліл)етоксиметил хлорид (SEMCl) (0,95мл, 5,3ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,40г, 10,4ммоль) та ацетон (5мл) і перемішували протягом 10год при  $\text{RT}$ . Суміш розбавляли  $\text{EtOAc}$  (20мл) та промивали водою (20мл) та сольовим розчином (20мл) та органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Неочищений продукт елюювали з 20г SPE картриджу (силікагель) 30 %  $\text{EtOAc}$ /гексан, одержуючи 0,80г (70%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. Мас-спектр ( $\text{Cl}$  ( $\text{CH}_4$ ),  $m/z$ ): Розрах. для  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OSi}$ , 224,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ), знайдено 224,1.

б) 2-Бром-1-(2-триметилсилант-етоксиметил)-1H-імідазол-4-карбонітрил



До розчину 1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-4-карбонітрилу (0,70г, 3,1ммоль) (який був одержаний на попередній стадії) в  $\text{CCl}_4$  (10мл) додавали NBS (0,61г, 3,4ммоль) та AIBN (кат), та суміш нагрівали при  $60^\circ\text{C}$  протягом 4год. Реакційну суміш розбавляли  $\text{EtOAc}$  (30мл) та промивали  $\text{NaHCO}_3$  (2x30мл) і сольовим розчином (30мл) та органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та потім концентрували. Зазначену у заголовку сполуку елюювали з 20-г SPE картриджу (силікагель) 30%  $\text{EtOAc}$ /гексан, одержуючи 0,73г (77%) жовтої твердої речовини. Мас-спектр ( $\text{Cl}$  ( $\text{CH}_4$ ),  $m/z$ ): Розрах. для  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{OSi}$ , 302,0/304,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ), знайдено 302,1/304,1.

с) Етиловий ефір 4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



До розчину 2-бром-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-4-карбонітрилу (0,55г, 1,8ммоль) (який був одержаний на попередній стадії) в THF (6мл) при  $-40^\circ\text{C}$  по краплям додавали 2М розчин  $i\text{-PrMgCl}$  в THF (1мл). Реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 10хв при  $-40^\circ\text{C}$  та потім охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$ , та додавали етил ціаноформіат (0,3г, 3,0ммоль). Температурі реакційної суміші дозволяли досягти  $\text{RT}$  та реакційну суміш перемішували протягом 1год. Реакцію гасили насиченим водним  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , розбавляли  $\text{EtOAc}$  (20мл) та промивали сольовим розчином (2x20мл), та органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та потім концентрували. Зазначену у заголовку сполуку елюювали з 20-г SPE картриджу (силікагель)

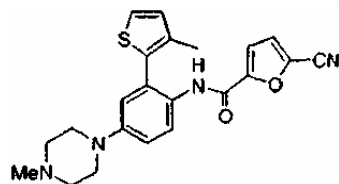
30% EtOAc/гексан, одержуючи 0,4г (74%) безбарвного масла. Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{13}H_{21}N_3O_3Si$ , 296,1 (M+H), знайдено 296,1.

d) 4-Ціано-1-(2-триметилсилант-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоксилат сіль калію

До розчину етилового ефіру 4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (0,4г, 1,3ммоль) (який був одержаний на попередній стадії) в етанолі (3мл) додавали 6М розчин KOH (0,2мл) та реакційну суміш перемішували протягом 10хв та потім концентрували, одержуючи 0,40г (100%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1H$  - ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,98 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 0,00 (s, 9H). Мас-спектр (ESI-нег, m/z): Розрах. для  $C_{11}H_{17}N_3O_3Si$ , 266,1 (M-H), знайдено 266,0.

Приклад 4

[4-(4-Метил-піперазин-1-іл)-2-(3-метил-тіофен-2-іл)-феніл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти



a) 1-(3-Бром-4-нітро-феніл)-4-метил-піперазин 2-Бром-4-фторнітробензол (949мг, 4,31ммоль) двома порціями додавали до нерозбавленого N-метилпіперазину (8мл) при 0°C та залишали нагріватися до кімнатної температури. Реакційну суміш нагрівали до 60°C протягом 1год, та потім її розбавляли 50мл EtOAc та виливали в  $H_2O$  (50мл). Шари відокремлювали та органічний шар промивали насиченим водним  $NaHCO_3$ , сушили ( $Na_2SO_4$ ), та концентрували у вакуумі, одержуючи 580мг (45%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{11}H_{14}BrN_3O_2$ , 300,0 (M+H), знайдено 300,1.

b) 4,4,5,5-Тетраметил-2-(3-метил-тіофен-2-іл)-[1,3,2]діоксаборолан

До перемішаного розчину 2-бром-3-метилтіофену (337мг, 1,9ммоль) в 8мл THF при -40°C додавали n-BuLi (0,8мл, 2,5М/гексани), та реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 30хв. В цей час додавали 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан (775мкл, 3,8ммоль) та реакційну суміш залишали нагріватися до температури навколишнього середовища, та перемішування продовжували протягом 1год. Реакційну суміш потім охолоджували до 0°C та гасили насиченим водним  $NaHCO_3$  (10мл). Суміш виливали в EtOAc (100мл), промивали  $H_2O$  (2x50мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ) та концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії на силікагелі (20% EtOAc-гексани) одержували 224мг (53%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді масла.  $^1H$  - ЯМР ( $CDCl_3$ ; 400МГц):  $\delta$  1,36 (s, 12H), 2,5 (s, 3H), 6,99 (d, 1H, J=4,8Гц), 7,50 (d, 1H, J=4,8Гц).

c) 1-Метил-4-[3-(3-метил-тіофен-2-іл)-4-нітро-феніл]-піперазин

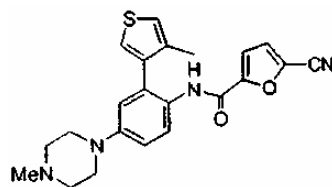
До колби, що містить 1-(3-бром-4-нітро-феніл)-4-метил-піперазин (68мг, 0,2ммоль, який був одержаний в Прикладі 4, стадія (a)), 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-метил-тіофен-2-іл)-[1,3,2]діоксаборолан (61мг, 0,27ммоль, який був одержаний на попередній стадії) та  $Pd(PPh_3)_4$  (14мг, 6мол%) поміщали толуол (3мл), етанол (3мл) та 2М  $Na_2CO_3$  (4мл). Одержану суміш нагрівали при 80°C протягом 2год та потім виливали в EtOAc (25мл). Органічний шар відокремлювали, сушили ( $Na_2SO_4$ ) та концентрували у вакуумі. Очищенням за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії на силікагелі (EtOAc) одержували 40мг (63%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{16}H_{19}N_3O_2S$ , 318,1 (M+H), знайдено 318,2

d) [4-(4-Метил-піперазин-1-іл)-2-(3-метил-тіофен-2-іл)-феніл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти

1-Метил-4-[3-(3-метил-тіофен-2-іл)-4-нітро-феніл]-піперазин (60мг, 0,18ммоль, який був одержаний на попередній стадії) перемішували з 40мг 5% Pd-C в MeOH (5мл) під  $H_2$  (1атм) протягом 2год. Реакційну суміш фільтрували через целіт та концентрували у вакуумі, одержуючи 40мг (72%) 4-(4-метил-піперазин-1-іл)-2-(3-метил-тіофен-2-іл)-феніламіну у вигляді коричневої твердої речовини, яку негайно використовували без додаткового очищення. Використовуючи методику, подібну до Прикладу 9, стадія (c), 4-(4-метил-піперазин-1-іл)-2-(3-метил-тіофен-2-іл)-феніламін (40мг, 0,13ммоль) піддавали реакції з 5-ціано-фуран-2-карбоніл хлоридом (30мг, 0,19ммоль, який був одержаний в Прикладі 9, стадія (c)) в присутності DIEA (61мкл, 0,34ммоль), одержуючи 18,9мг (36%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1H$  - ЯМР ( $CDCl_3$ ; 400МГц):  $\delta$  2,13 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,59-2,62 (m, 4H), 3,24-3,27 (m, 4H), 6,92 (d, 1H, J=2,8Гц), 7,06 (d, 1H, J=5,1Гц), 7,15 (d, 1H, J=3,7Гц), 7,19 (d, 1H, J=3,7Гц), 7,02 (dd, 1H, J=2,8, 9,0Гц), 7,42 (d, 1H, J=5,1Гц), 8,11 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J=9,0Гц); Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{22}H_{22}N_4O_2S$ , 407,1 (M+H), знайдено 407,1.

Приклад 5

[4-(4-Метил-піперазин-1-іл)-2-(4-метил-тіофен-3-іл)-феніл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти



a) 4,4,5,5-Тетраметил-2-(2-метил-тіофен-3-іл)-[1,3,2]діоксаборолан

Використовуючи методику, подібну до Прикладу 4, стадія (b), 3-бром-4-метилтіофен (571мг, 3,2ммоль) обробляли n-BuLi (1,41мл, 2,5М/гексани) та потім піддавали реакції з 2-

ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксабороланом (775мкл, 3,8ммоль), одержуючи 189мг (26%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400МГц):  $\delta$  1,32 (s, 12H), 2,42 (s, 3H), 6,90-6,91 (m, 1H), 7,84 (d, 1H,  $J=2,9\text{Гц}$ ).

б) 1-Метил-4-[3-(4-метил-тіофен-3-іл)-4-нітро-феніл]-піперазин

Використовуючи методику, подібну до Прикладу 4, стадія (с), 1-(3-бром-4-нітро-феніл)-4-метил-піперазин (162мг, 0,54ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метил-тіофен-3-іл)-

[1,3,2]діоксаборолан (145мг, 0,64ммоль) та  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (37мг, 6мол%) піддавали реакції, одержуючи 108мг (71%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400МГц):  $\delta$  2,02 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,55-2,57 (m, 4H), 3,42-3,45 (m, 4H), 6,66 (d, 1H,  $J=2,8\text{Гц}$ ), 6,87 (s, 1H), 6,99-7,00 (m, 1H), 7,09 (d, 1H,  $J=3,2\text{Гц}$ ), 8,13 (d, 1H,  $J=9,2\text{Гц}$ ).

с) 4-(4-Метил-піперазин-1-іл)-2-(4-метил-тіофен-3-іл)-феніламін

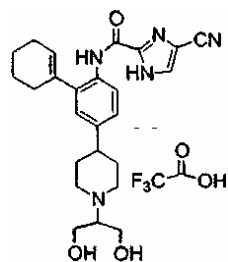
Використовуючи методику, подібну до Прикладу 4, стадія (д), 1-метил-4-[3-(4-метил-тіофен-3-іл)-4-нітро-феніл]-піперазин (100мг, 0,32ммоль) перемішували з 80мг 5%  $\text{Pd-C}$  під  $\text{H}_2$ , одержуючи 82мг (89%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді темного масла, яке негайно використовували без додаткового очищення (ESI,  $m/z$ ): Розрах. для  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S}$ , 288,15 (M+H), знайдено 288,1.

д) [4-(4-метил-піперазин-1-іл)-2-(4-метил-тіофен-3-іл)-феніл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти

Використовуючи методику, подібну до Прикладу 9, стадія (с), 5-ціано-фуран-2-карбоніл хлорид (64мг, 0,41ммоль, який був одержаний в Прикладі 9, стадія (с)) піддавали реакції з 4-(4-метил-піперазин-1-іл)-2-(4-метил-тіофен-3-іл)-феніламіном (80мг, 0,27ммоль, який був одержаний на попередній стадії) в присутності DIEA (0,10мл, 0,59ммоль), одержуючи 25,8мг (24%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400МГц):  $\delta$  2,09 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,59-2,60 (m, 4H), 3,24-3,26 (m, 4H), 6,83 (d, 1H,  $J=2,9\text{Гц}$ ), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,14-7,21 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 8,32 (d, 1H,  $J=9,0\text{Гц}$ ). Мас-спектр (ESI,  $m/z$ ): Розрах. для  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ , 407,1 (M+H), знайдено 407,1.

Приклад 6

{2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-гідрокси-1-гідроксиметил-етил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



а) {2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(2,2-диметил-[1,3]діоксан-5-іл)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

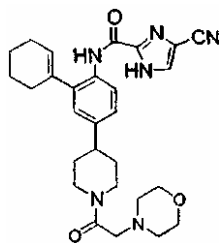
До суспензії (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)у-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти солі трифтороцтової кислоти (81мг, 0,16ммоль, яка була одержана в Прикладі 14, стадія (b)) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3мл) додавали  $\text{NEt}_3$  (33мкл, 0,24ммоль). Розчин потім обробляли 2,2-диметил-[1,3]діоксан-5-оном (31мг, 0,24ммоль) та реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 3год. В цей час однією порцією додавали  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (51мг, 0,24ммоль) та реакційну суміш залишали перемішуватися протягом додаткових 4год. Реакційну суміш розбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (10мл) та екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2x25мл). Органічні екстракти сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували у вакуумі. Очищенням за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії на силікагелі (10%  $\text{MeOH-CHCl}_3$ ) одержували 22мг (28%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої напівтвердої речовини. Мас-спектр (ESI,  $m/z$ ): Розрах. для  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ , 490,2 (M+H), знайдено 490,6.

б) {2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-гідрокси-1-гідроксиметил-етил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти

До розчину {2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2,2-диметил-[1,3]діоксан-5-іл)-піперидин-4-іл]-феніл}-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (22мг, 0,04ммоль, який був одержаний на попередній стадії) в  $\text{THF-H}_2\text{O}$  (1мл, 4:1 об/об) додавали TFA (0,4мл), та реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 1год. Розчинник видалляли під вакуумом, одержуючи 14мг (60%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді бурштинової піни.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400МГц):  $\delta$  1,78-1,90 (m, 4H), 2,03-2,16 (m, 3H), 2,29 (br s, 4H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,37-3,40 (m, 1H), 3,46-3,53 (m, 2H), 3,74-3,78 (m, 3H), 5,83 (s, 1H), 7,13 (d, 1H,  $J=2,0\text{Гц}$ ), 7,22 (dd, 1H,  $J=2,0$ , 8,4Гц), 8,03 (s, 1H), 8,17 (d, 1H,  $J=8,4\text{Гц}$ ). Мас-спектр (ESI,  $m/z$ ): Розрах. для  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$ , 450,2 (M+H), знайдено 450,2.

Приклад 7

{2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-морфолін-4-іл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

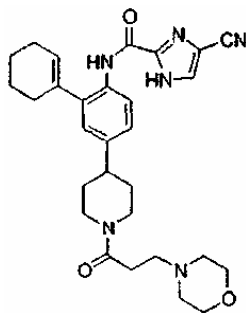


До розчину етилового ефіру морфолін-4-іл-оцтової кислоти (117мг, 0,67ммоль) в етанолі (4мл) через шприц додавали 6N KOH (110мкл, 0,67ммоль) та перемішування продовжували протягом 3год. Концентруванням у вакуумі одержували 122мг (100%) калієвої солі морфолін-4-іл-оцтової кислоти. До суміш калієвої солі морфолін-4-іл-оцтової кислоти (29мг, 0,15ммоль), (2-

циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти (65,1мг, 0,13ммоль, яка була одержана в Прикладі 14, стадія (b)) та PyBrop (93мг, 0,19ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4мл) додавали DIEA (51мкл, 0,29ммоль) та реакційну суміш залишали перемішуватися протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50мл), промивали  $\text{H}_2\text{O}$  (2x25мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували у вакуумі. Очищенням неочищеного продукту за допомогою препаративної ТШХ на силікагелі одержували 8,1мг (12%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400МГц):  $\delta$  1,68-2,04 (m, 5H), 2,20-2,29 (m, 4H), 2,53-2,78 (m, 5H), 3,09-3,23 (m, 6H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,72 (br s, 4H), 4,16-4,22 (m, 1H), 4,73-4,77 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H,  $J=0,6$ , 8,0Гц), 7,73 (s, 1H), 8,27 (d, 1H,  $J=8,1$ Гц), 9,48 (s, 1H); Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3$ , 503,27 (M+H), знайдено 503,1.

#### Приклад 8

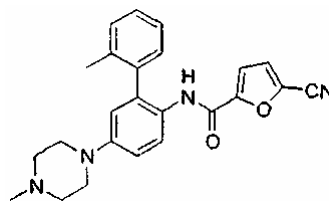
{2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(3-морфолін-4-іл-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



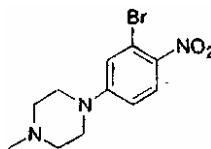
До колби, що містить калієву сіль 3-морфолін-4-іл-пропіонової кислоти (94мг, 0,47ммоль, одержаної з етилового ефіру 3-морфолін-4-іл-пропіонової кислоти точно, як описано в Прикладі 7), (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти (179мг, 0,36ммоль, яка була одержана в Прикладі 14 (b)), EDCI (83мг, 0,43ммоль) та НОВТ (68мг, 0,5ммоль), додавали DMF (4мл). До перемішаної суспензії додавали DIEA (157мкл, 0,9ммоль) та реакційну суміш залишали перемішуватися протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (10мл) та екстрагували EtOAc (2x25мл). Об'єднані органічні екстракти сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрували у вакуумі та неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ТШХ на силікагелі, одержуючи 10,4мг (6%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400МГц):  $\delta$  1,49-1,93 (m, 5H), 2,22-2,31 (m, 3H), 2,52 (br s, 4H), 2,58-2,63 (m, 3H), 2,74-2,76 (m, 4H), 3,10-3,17 (m, 2H), 3,72 (br s, 4H), 3,97-4,02 (m, 2H), 4,76-4,81 (m, 2H), 5,81-5,82 (m, 1H), 6,81-6,82 (m, 1H), 6,99-7,00 (m, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,26 (d, 1H,  $J=8,2$ Гц), 9,51 (s, 1H); Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3$ , 517,28 (M+H), знайдено 517,3.

#### Приклад 9

[2'-метил-5-(4-метил-піперазин-1-іл)-біфеніл-2-іл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти

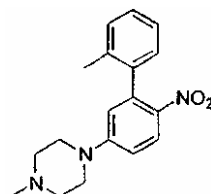


а) 1-(3-Бром-4-нітро-феніл)-4-метил-піперазин



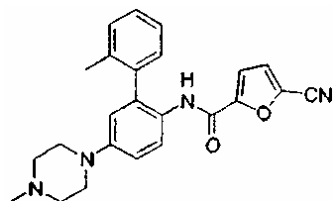
До охолодженого ( $0^\circ\text{C}$ ) розчину 1,00г (4,55ммоль) 2-бром-4-фторнітробензолу (Oakwood) в 12мл EtOH додавали 1,52мл (13,7ммоль) піперидину. Розчин перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 0,5год та потім при  $60^\circ\text{C}$  протягом 4год. Суміш концентрували у вакуумі, розчиняли в EtOAc (60мл), промивали водою (3x100мл) та сольовим розчином (100мл), та сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Концентруванням у вакуумі та хроматографуванням на 50-г SPE колонці з силікагелем 1-3% MeOH-дихлорметан одержували 1,06г (77%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовто-коричневої твердої речовини. Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2$ , 300,0 (M+H,  $^{79}\text{Br}$ ), знайдено 300,1.

б) 1-Метил-4-(2'-метил-6-нітро-біфеніл-3-іл)-піперазин



До суміші 200мг (0,666ммоль) 1-(3-бром-4-нітро-феніл)-4-метил-піперазину (який був одержаний на попередній стадії), 136мг (0,999ммоль) та 77,0мг (0,0666ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) під Ag додавали 4,0мл дегазованого диметоксietану (DME) та 400мкл (0,799ммоль) 2,0М водного  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Суміш нагрівали з перемішуванням під Ag при  $80^\circ\text{C}$  протягом 14год. Охолоджену (RT) суміш концентрували та хроматографували на 10-г SPE колонці з силікагелем 1-5% MeOH в дихлорметан-гексан (1:1). Фракції продукту обробляли 80мг знебарвлюючого вугілля, фільтрували, концентрували та потім повторно хроматографували на такій же колонці 1-3% EtOH-дихлорметан, одержуючи 265мг зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої смоли (75% чистоти, визначено за допомогою  $^1\text{H}$ -ЯМР, у вигляді суміші з трифенілфосфіном), яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ , 312,2 (M+H), знайдено 312,2.

с) [2'-Метил-5-(4-метил-піперазин-1-іл)-біфеніл-2-іл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти

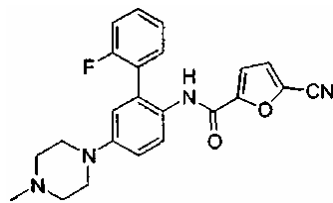


Суміш 140мг (0,337ммоль, базуючись на чистоті 75%) 1-метил-4-(2'-метил-6-нітро-біфеніл-3-іл)-піперазину (який був одержаний на попередній стадії) та 70мг 10 % паладію на вугіллі (Degussa type E101-NE/W, Aldrich, 50% на масу води) в 5мл THF енергійно перемішували під воднем (балон) протягом 1год. Суміш фільтрували (целіт). промивали дихлорметаном (2х2мл) та розчин одержаного аніліну поміщали під Ag та негайно використовували в наступній реакції.

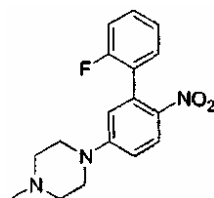
Одночасно з наведеним вище відновленням, 55,4мг (0,404ммоль) 5-ціанофуран-2-карбонової кислоти (яка була одержана в Прикладі 1) в 2,5мл безводного дихлорметану в пробірці, яку сушили під  $\text{CaSO}_4$ , обробляли 52,9мкл (0,606ммоль) оксаліл хлориду, потім 10мкл безводного DMF. Розчин перемішували протягом 25хв та швидко концентрували у вакуумі при 20-25°C. Одержаний 5-ціанофуран-2-карбоніл хлорид поміщали у високий вакуум на 2-3хв та потім негайно поміщали під Ag, охолоджували до 0°C на льодяній бані та обробляли розчином аніліну, одержаним вище, потім обробляли 141мкл (0,808ммоль) N,N-діізопропілетиламіну (DIEA). Після перемішування протягом 30хв при RT, суміш концентрували у вакуумі та отриманий залишок хроматографували на 20-г SPE колонці з силікагелем з 2-10% EtOH-дихлорметан, одержуючи жовту смолу (яку кристалізували з EtOAc-гексан), одержуючи 17,2мг (13 %) чистої зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини разом з 70,3мг неочищеної зазначеної у заголовку сполуки. Неочищену фракцію розчиняли в 50мл EtOAc, промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ -1M  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11, 2х20мл) та сольовим розчином (20мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували, одержуючи додаткові 43,4мг (32 %) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді кристалічної жовтої твердої речовини (загальний вихід 45%).  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400МГц):  $\delta$  8,32 (d, 1H, J=9,0Гц), 7,73 (br s, 1H), 7,34-7,54 (m, 3H), 7,25 (d, 1H, J=7,7Гц), 7,12, 7,14 (AB q, 2H, J=3,7Гц), 7,01 (dd, 1H, J=9,0, 2,8Гц), 3,25-3,27 (m, 4H), 2,59-2,62 (m, 4H), 2,38 (s, 3H) та 2,15 (s, 3H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ , 401,2 (M+H), знайдено 401,1.

Приклад 10

[2'-Фтор-5-(4-метил-піперазин-1-іл)-біфеніл-2-іл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти

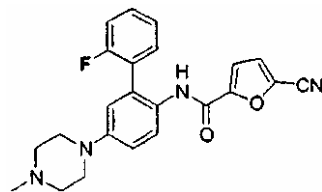


а) 1-(2'-Фтор-6-нітро-біфеніл-3-іл)-4-метил-піперазин



Слідували методиці Прикладу 9, стадія (b), використовуючи 75,0мг (0,250ммоль) 1-(3-бром-4-нітро-феніл)-4-метил-піперазину (який був одержаний в Прикладі 9, стадія (a)), 136мг (0,999ммоль) 2-фторфенілборонову кислоту, 26,8мг (0,0232ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) та 400мкл (0,799ммоль) 2,0M водного  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  в DME, за винятком того, що суміш нагрівали протягом 22год. Хроматографією на 5-г SPE колонці з силікагелем 1-5% MeOH в дихлорметан-гексан (1:1) одержували 95,0мг зазначеної у заголовку сполуки (76% чистоти, визначено за допомогою  $^1\text{H}$ -ЯМР, у вигляді суміші з трифенілфосфіном) у вигляді жовтої смоли, яку використовували в наступній реакції без додаткового очищення. Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$ , 316,1 (M+H), знайдено 316,2.

б) [2'-Фтор-5-(4-метил-піперазин-1-іл)-біфеніл-2-іл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти

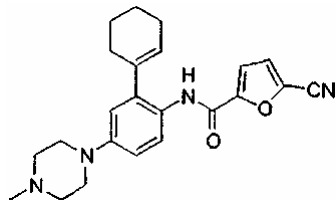


Слідували методиці Прикладу 9, стадія (c), використовуючи 93,2мг (0,225ммоль, базуючись на чистоті 76%) 1-(2'-фтор-6-нітро-біфеніл-3-іл)-4-метил-піперазину (який був одержаний на попередній стадії), 46мг 10% паладію на вугіллі, 37,0мг (0,270ммоль) 5-ціанофуран-2-карбонової кислоти (яка була одержана в Прикладі 1), 35,3мкл (0,405ммоль) оксаліл хлориду, 5,0мкл безводного DMF та 94,1мкл (0,540ммоль) DIEA. Хроматографією на 5-г SPE колонці з силікагелем 1-4% MeOH-дихлорметан одержували 69,8мг (77%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої смоли.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400МГц):  $\delta$  8,04 (d, 1H, J=9,0Гц), 7,93 (br s, 1H), 7,434-7,48 (m, 1H), 7,37 (td, 1H, J=7,5, 1,8Гц), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,13, 7,18 (AB q, 2H, J=3,7Гц), 7,02 (dd, 1H, J=9,0, 2,9Гц), 6,88 (d, 1H, J=2,9Гц), 3,24-3,27 (m, 4H), 2,57-2,60 (m, 4H) та

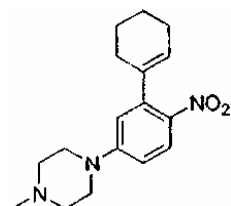
2,36 (s, 3H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{23}H_{21}FN_4O_2$ , 405,2 (M+H), знайдено 405,2.

Приклад 11

[2-Циклогекс-1-еніл-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти

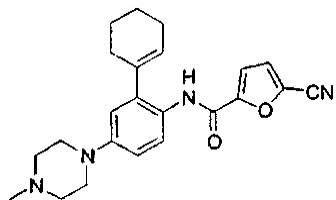


а) 1-(3-Циклогекс-1-еніл-4-нітро-феніл)-4-метил-піперазин



Суміш 102мг (0,340ммоль) 1-(3-бром-4-нітро-феніл)-4-метил-піперазину (який був одержаний в Прикладі 9, стадія (а)), 59,7 циклогексен-1-ілборонової кислоти мг (0,474ммоль), 43,8мг (0,0379ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) під Ag обробляли 206мл (0,412ммоль) 2,0М дегазованого водного  $Na_2CO_3$ , 0,6мл дегазованого безводного толуолу та 0,2мл дегазованого безводного EtOH та суміш нагрівали при 100°C протягом 21год. Після охолодження до RT, суміш виливали в EtOAc (10мл), промивали сольовим розчином (10мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ) та концентрували у вакуумі. Хроматографією на 5-г SPE колонці з силікагелем 1-3% EtOH в дихлорметані одержували 126мг зазначеної у заголовку сполуки (чистота 74%, визначено за допомогою ОФ-ВЕРХ (колонка C18), у вигляді суміші з трифенілфосфіном) у вигляді жовтого масла, яке використовували в наступній реакції без додаткового очищення. Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{17}H_{23}N_3O_3$ , 302,2 (M+H), знайдено 302,2.

б) [2-Циклогекс-1-еніл-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти



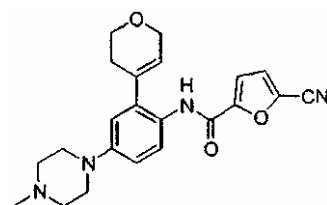
До 122мг (0,299ммоль, базуючись на чистоті 74%) 1-(3-циклогекс-1-еніл-4-нітро-феніл)-4-метил-піперазину (який був одержаний на попередній стадії) в 5,0мл EtOH-вода (2:1) додавали 83,8мг (1,50ммоль) порошкоподібного заліза та 160мг (2,99ммоль)  $NH_4Cl$  та суміш кип'ятили зі зворотним холодильником під Ag протягом 12год. Додавали

додаткових 83,8мг (1,50ммоль) порошкоподібного заліза та суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1год. Суміш виливали в EtOAc (12мл), фільтрували (целіт), промивали EtOAc (2x4мл), концентрували у вакуумі та розчиняли в безводному THF (4,0мл). Одержаний розчин аніліну поміщали під Ag та негайно використовували в наступній реакції.

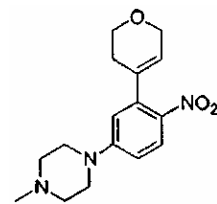
61,6мг (0,449ммоль) 5-ціанофуран-2-карбонової кислоти (яка була одержана в Прикладі 1) в 2,5мл безводного дихлорметану в пробірці, яку сушили  $CaSO_4$ , обробляли 60,0мкл (0,688ммоль) оксаліл хлориду, потім 10мкл безводного DMF. Розчин перемішували протягом 25хв та швидко концентрували у вакуумі при 20-25°C. Залишок поміщали під високий вакуум на 2-3хв та потім негайно поміщали під Ag, охолоджували до 0°C на льодяній бані та обробляли розчином аніліну, який був одержаний вище, потім обробляли 104мкл (0,598ммоль) DIEA. Після перемішування протягом 30хв при RT, суміш концентрували у вакуумі, розчиняли EtOAc (20мл), промивали 1М  $K_2CO_3$  (2x10мл) та сольовим розчином (10мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ) та концентрували у вакуумі. Одержаний залишок хроматографували на 10-г SPE колонці з силікагелем 1-4% MeOH-дихлорметан, одержуючи жовту смолу, яку потім кристалізували з Et<sub>2</sub>O-гексан, одержуючи 84,7мг (72%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді кристалічної жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H - ЯМР ( $CDCl_3$ ; 400МГц): δ 8,57 (br s, 1H), 8,26 (d, 1H, J=9,0Гц), 7,20, 7,23 (AB q, 2H, J=3,7Гц), 6,86 (dd, 1H, J=9,0, 2,9Гц), 6,74 (d, 1H, J=2,9Гц), 5,84-5,85 (m, 1H), 3,20-3,22 (m, 4H), 2,57-2,59 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,23-2,30 (m, 4H) та 1,79-1,84 (m, 4H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{23}H_{26}N_4O_2$ , 391,2 (M+H), знайдено 391,2.

Приклад 12

[2-(3,6-Дигідро-2H-піран-4-іл)-4-(4-метил-піперазин-1-іл)-феніл]-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти



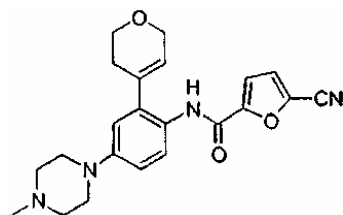
а) 1-[3-(3,6-Дигідро-2H-піран-4-іл)-4-нітро-феніл]-4-метил-піперазин



1-(3-Бром-4-нітро-феніл)-4-метил-піперазин (який був одержаний в Прикладі 9, стадія (а)) (225,1мг, 0,79ммоль),  $K_2CO_3$  (310,9мг, 2,25ммоль) та 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborолан-2-іл)-

3,6-дигідро-2H-піран [Murata, M., et al, Synthesis, 778, (2000)] (157мг, 0,75ммоль) в діоксані (5мл) нагрівали при 80°C протягом ночі під Аг. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до RT, концентрували та одержаний залишок хроматографували на силікагелі (10% EtOAc/гексан - 20% MeOH/EtOAc), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (82мг, 36%).  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400МГц):  $\delta$  8,04 (d, 1H, J=9,4Гц), 6,78 (dd, 1H, J=9,4, 2,6Гц), 6,58 (m, 1H, J=2,6Гц), 5,58 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,95 (t, 2H, J=5,3Гц), 3,46 (m, 4H), 2,57 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (m, 2H)

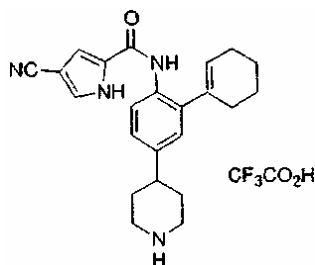
b) [2-(3,6-Дигідро-2H-піран-4-іл)-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніл-амід 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти



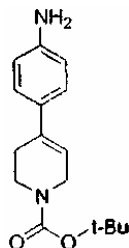
1-[3-(3,6-Дигідро-2H-піран-4-іл)-4-нітро-феніл]-4-метил-піперазин (який був одержаний на попередній стадії) (80мг, 0,26ммоль) перетворювали на відповідний амін, використовуючи методику, подібну до Прикладу 4, стадія (d), та піддавали сполученню з 5-ціано-фуран-2-карбоніл хлоридом, який був одержаний в Прикладі 9, стадія (c) (отриманий з 137мг, 1,00ммоль 5-ціано-фуран-2-карбонової кислоти, яка була одержана в Прикладі 1) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2мл) при 0°C. Продукт виділяли за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (50% EtOAc/гексан - 10% MeOH/EtOAc), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (62,2мг, 60%)  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400МГц):  $\delta$  8,35 (br s, 1H), 8,12 (d, 1H each, J=8,76Гц), 7,24 (d, 1H, J=5,08Гц), 7,19 (d, 1H, J=5,08Гц), 6,88 (dd, 1H, J=8,76, 2,7Гц), 6,73 (d, 1H, J=2,7Гц), 5,88 (br s, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,94 (t, 2H, J=5,3Гц), 3,23 (m, 4H), 2,59 (m, 4H), 2,38 (br s, 5H). PX-МС (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ , 393,1 (M+H), знайдено 393,2.

Приклад 13

(2-Циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1H-пірол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти

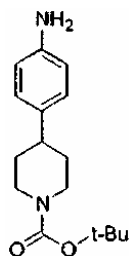


a) трет-Бутиловий ефір 4-(4-аміно-феніл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти



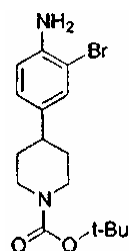
Зазначену у заголовку сполуку одержували сполученням Сузукі 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніламіну з трет-бутиловим ефіром 4-трифторметансульфонілокси-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти [Synthesis, 993, (1991)] відповідно до методики, наведеної в Прикладі 35, стадія (b). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ , 275,2 (M+H), знайдено 275,1.

b) трет-Бутиловий ефір 4-(4-аміно-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти



Розчин трет-бутилового ефіру 4-(4-аміно-феніл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти (0,35г, 1,2ммоль) (який був одержаний на попередній стадії) в метанолі гідрогенізували понад 10% Pd/C при 20фунт/дюйм<sup>2</sup> протягом 1год. Розчин фільтрували та концентрували, одержуючи 0,35г (100%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини: Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ , 277,2 (M+H), знайдено 277,1.

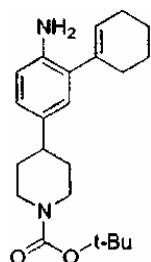
c) трет-Бутиловий ефір 4-(4-аміно-3-бром-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину трет-бутилового ефіру 4-(4-аміно-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти (0,20г, 0,71ммоль) (який був одержаний на попередній стадії) в DCM (3мл) додавали N-бромсукцинімід (NBS) (0,13г, 0,71ммоль) та реакційну суміш перемішували при RT протягом 10год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (10мл) та промивали  $\text{NaHCO}_4$  (2x10мл) та сольовим розчином (10мл). Концентруванням органічного шару одержували 0,26г (100%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді

жовтої піни Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{16}H_{23}BrN_2O_2$ , 355,1 (M+H), знайдено 355,1.

d) трет-Бутиловий ефір 4-(4-аміно-3-циклогекс-1-еніл-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти



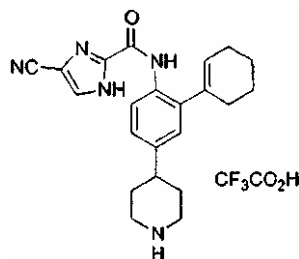
В колбу поміщали трет-бутиловий ефір 4-(4-аміно-3-бром-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти (0,13г, 0,36ммоль) (який був одержаний на попередній стадії), циклогекс-1-енілборонову кислоту (0,060г, 0,48ммоль),  $Pd(PPh_3)_4$  (0,04г, 10мол%), водний 2М  $Na_2CO_3$  (1,5мл), етанол (1,5мл) та толуол (3мл) та нагрівали при 80°C протягом 3год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (10мл), промивали  $NaHCO_3$  (2x10мл) та сольовим розчином (10мл), та органічний шар сушили над  $Na_2SO_4$  та потім концентрували. Зазначену у заголовку сполуку елюювали з 20-г SPE картриджу (силікагель) 30% EtOAc/гексан, одержуючи 0,10г (85%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтого масла. Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{22}H_{32}N_2O_2$ , 357,2 (M+H), знайдено 357,1.

е) (2-Циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1H-пірол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти

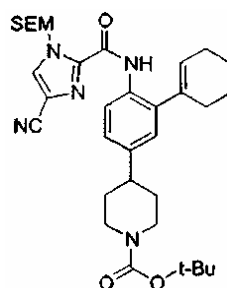
В колбу поміщали трет-бутиловий ефір 4-(4-аміно-3-циклогекс-1-еніл-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти (0,050г, 0,14ммоль) (який був одержаний на попередній стадії), 4-ціано-1H-пірол-2-карбонову кислоту (0,019г, 0,14ммоль) (яка була одержана в Прикладі 2), EDCI (0,040г, 0,21ммоль), HOBT (0,019г, 0,14ммоль), DIEA (0,073мл, 0,42ммоль) та DCM (0,5мл) та перемішували при 25°C протягом 10год. Реакційну суміш завантажували безпосередньо на 10-г картридж (силікагель) для твердо-фазової екстракції (SPE) та одержану проміжну сполуку елюювали 30% EtOAc/гексан. Цю сполуку перемішували при RT протягом 1год в 50% TFA/DCM (2мл) та потім концентрували та очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (C18), елюючи 30-50%  $CH_3CN$  в 0,1% TFA/ $H_2O$  протягом 12хв, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,052г, 77%).  $^1H$  - ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7,59 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 5,74 (m, 1H), 3,54, (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,72 (m, 4H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{23}H_{26}N_4O$ , 375,2 (M+H), знайдено 375,1.

#### Приклад 14

(2-Циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



а) трет-Бутиловий ефір 4-(4-[[4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл]-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину калієвої солі 4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоксилату (3,34г, 10,9ммоль) (який був одержаний в Прикладі 3, стадія (d)) в 20мл DCM додавали DIEA (3,8мл, 21,8ммоль) та PyBrOP (5,6г, 12,0ммоль) та реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 15хв. Додавали розчин трет-бутилового ефіру 4-(4-аміно-3-циклогекс-1-еніл-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти (3,9г, 10,9ммоль) (який був одержаний в Прикладі 13, стадія (d)) в 10мл DCM та реакційну суміш перемішували протягом 8год при 25°C. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (60мл) та промивали  $NaHCO_3$  (2x60мл) та сольовим розчином (100мл) та органічний шар сушили над  $Na_2SO_4$  і потім концентрували. Зазначену у заголовку сполуку очищали за допомогою флеш хроматографії (силікагель, 2% EtOAc/DCM), одержуючи 5,5г (85%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтого масла. Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{33}H_{47}N_5O_4Si$ , 606,2 (M+H), знайдено 606,2.

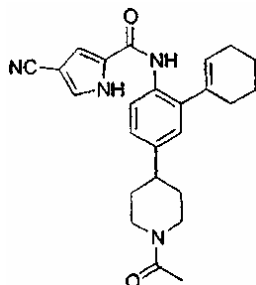
б) (2-Циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти

До розчину трет-бутилового ефіру 4-(4-[[4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл]-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти (1,5г, 2,5ммоль) (який був одержаний на попередній стадії) в 10мл DCM та 0,3мл EtOH додавали 3мл TFA та розчин перемішували протягом 3год при 25°C. Реакційну суміш розбавляли 5мл EtOH та потім концентрували. Залишок кристалізували з метанолу та етилового ефіру, одержуючи 0,85г (70%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.  $^1H$  - ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,18 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,76 (m, 1H), 3,54, (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,75 (m, 6H).

Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{22}H_{25}N_5O$ , 376,2 (M+H), знайдено 376,2.

Приклад 15

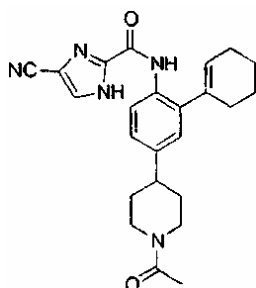
[4-(1-Ацетил-піперидин-4-іл)-2-циклогекс-1-еніл-феніл]-амід 4-ціано-1H-пірол-2-карбонової кислоти



Зазначена у заголовку сполука була одержана з (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-аміду 4-ціано-1H-пірол-2-карбонової кислоти солі трифтороцтової кислоти (яка була одержана в Прикладі 13, стадія (е)) відповідно до методики, наведеної в Прикладі 37.  $^1H$  - ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,82 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,88 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,29 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,80 (m, 8H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{25}H_{28}N_4O_2$ , 417,2 (M+H), знайдено 417,1.

Приклад 16

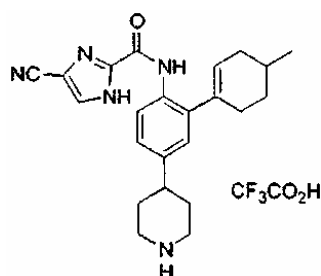
[4-(1-Ацетил-піперидин-4-іл)-2-циклогекс-1-еніл-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



Зазначена у заголовку сполука була одержана з (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти солі трифтороцтової кислоти (яка була одержана в Прикладі 13, стадія (b)) відповідно до методики, наведеної в Прикладі 37:  $^1H$  - ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13,12 (br s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,84 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,80 (m, 8H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{24}H_{27}N_5O_2$ , 418,2 (M+H), знайдено 418,1.

Приклад 17

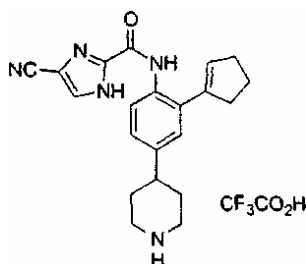
[2-(4-Метил-циклогекс-1-еніл)-4-піперидин-4-іл-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



Зазначена у заголовку сполука була одержана з калієвої солі 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоксилату (яка була одержана в Прикладі 3, стадія (d)) та трет-бутилового ефіру 4-[4-аміно-3-(4-метил-циклогекс-1-еніл)-феніл]-піперидин-1-карбонової кислоти (одержаного відповідно до методики, наведеної в Прикладі 13, стадія (d), замінюючи циклогекс-1-енілборонову кислоту на 4-метил-1-циклогекс-1-енілборонову кислоту) відповідно до методики для Прикладу 14:  $^1H$  - ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,18 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,80 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,30 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,92 (m, 5H), 1,54 (m, 1H), 1,12 (d, 3H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{23}H_{27}N_5O$ , 390,2 (M+H), знайдено 390,2.

Приклад 18

(2-Циклопент-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти

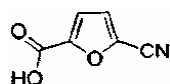


Зазначена у заголовку сполука була одержана з калієвої солі 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоксилату (який був одержаний в Прикладі 3, стадія (d)) та трет-бутилового ефіру 4-(4-аміно-3-циклопент-1-еніл-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти (одержаного відповідно до методики, наведеної в Прикладі 13, стадія (d), замінюючи циклогекс-1-енілборонову кислоту на циклопентен-1-ілборонову кислоту) відповідно до методики для Прикладу 14.  $^1H$  - ЯМР (400МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  14,25 (br s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,00 (m, 3H), 2,80 (m, 2H), 1,92 (m, 5H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{21}H_{23}N_5O$ , 362,2 (M+H), знайдено 362,2.

Приклад 19

Альтернативний спосіб синтезу проміжної сполуки, описаного в Прикладі 1, описаний нижче.

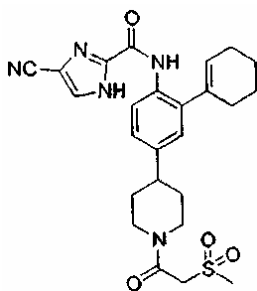
5-Ціано-фуран-2-карбонова кислота



250-мл тригорлу круглодонну колбу, постачену механічною мішалкою, кожухом нагрівання та конденсатором, наповнювали 5-форміл-2-фуранкарбоною кислотою (9,18г, 65,6ммоль) та піридином (60мл). Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (5,01г, 72,2ммоль) та суміш нагрівали до 85°C. Додавали оцтовий ангідрид (40мл) та реакційну суміш перемішували при 85°C протягом 3год, після чого розчинник випарювали при 40°C під зниженим тиском. Залишок розчиняли у воді, підлужували 2,0N розчином NaOH до pH 9 та екстрагували 4:1 дихлорметан/2-пропанол, поки піридин не буде повністю видалений (5x200мл). Водний розчин потім підкислювали 2,0N розчином HCl до pH 2, насичували твердим NaCl та екстрагували 4:1 дихлорметан/2-пропанол (5x200мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували у вакуумі насухо. Залишок кристалізували з дихлорметану, одержуючи 6,80г зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (76%). Мас-спектр (ESI-нег, m/z): Розрах. для C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>, 136,0 (M-H), знайдено 136,1. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР узгоджувався з встановленою структурою.

#### Приклад 20

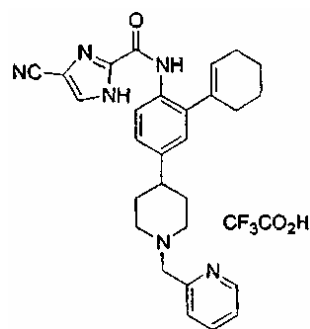
{2-Циклогекс-1-еніл-4-{1-(2-метансульфоніл-ацетил)-піперидин-4-іл}-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



В колбу помішали метансульфоніл-оцтову кислоту (14мг, 0,10ммоль), EDCI (30мг, 0,15ммоль), HOBT (14мг, 0,10ммоль), DIEA (36мкл, 0,20ммоль) та 0,5мл DCM та перемішували при 25°C. Через 10хв додавали розчин, що містить (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль TFA (40мг, 0,08ммоль) (яка була одержана в Прикладі 20, стадія (b)) та NEt<sub>3</sub> (14мкл, 0,09ммоль) в 0,5мл DCM та реакційну суміш витримували протягом 10год при 25°C. Реакційну суміш завантажували на 5-г SPE картридж (силікагель) та зазначену у заголовку сполуку елюювали 10% EtOH/EtOAc, одержуючи 10мг (25%) білої твердої речовини. <sup>1</sup>H - ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,60 (br s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,86 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,84 (m, 5H), 1,72 (m, 1H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sup>4</sup>S, 496,2 (M+H), знайдено 496,2.

#### Приклад 21

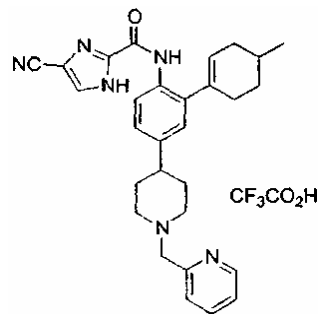
[2-Циклогекс-1-еніл-4-(1-піридин-2-ілметил-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



В колбу помішали (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль TFA (88мг, 0,18ммоль) (яка була одержана в Прикладі 14, стадія (b)), піридин-2-карбальдегід (17мкл, 0,21ммоль), NEt<sub>3</sub> (30мкл, 0,21ммоль), триацетоксиборгидрид натрію (56мг, 0,25ммоль) та 0,8мл 1,2-дихлоретану та перемішували протягом 10год при 25°C. Розчинник випарювали та зазначену у заголовку сполуку очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (С18), елюючи 30-50% CH<sub>3</sub>CN в 0,1% TFA/H<sub>2</sub>O протягом 20хв, одержуючи 81мг (78%) білої твердої речовини. <sup>1</sup>H - ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,25 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,76 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,20 (m, 4H), 2,00 (m, 4H), 1,72 (m, 4H). Мас-спектр (ESI m/z): Розрах. для C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O, 467,2 (M+H), знайдено 467,2.

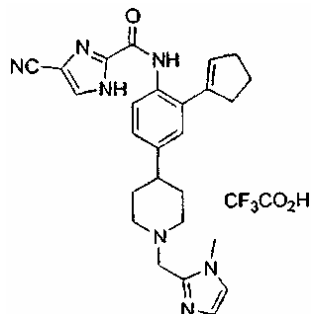
#### Приклад 22

[2-(4-Метил-циклогекс-1-еніл)-4-(1-піридин-2-ілметил-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



Ця сполука була одержана відповідно до методики, наведеної в Прикладі 21 з [2-(4-метил-циклогекс-1-еніл)-4-піперидин-4-іл-феніл]-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (який був одержаний в Прикладі 17) та піридин-2-карбальдегід <sup>1</sup>H - ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14,25 (br s, 1H), 9,90 (br s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,48-2,22 (m, 3H), 2,18-2,06 (m, 4H), 1,98-1,82 (m, 3H), 1,52 (m, 1H), 1,02 (s, 3H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O, 481,2 (M+H), знайдено 481,2.

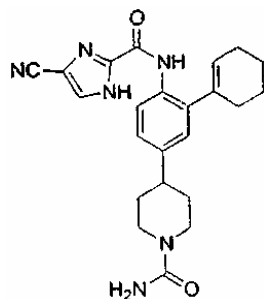
Приклад 23  
{2-Циклопент-1-еніл-4-[1-(1-метил-1H-імідазол-2-ілметил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



Ця сполука була одержана з (2-циклопент-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти солі TFA (яка була одержана в Прикладі 18) та 1-метил-1H-імідазол-2-карбальдегіду відповідно до методики в Прикладу 21.  $^1\text{H}$  - ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,03 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,02 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 2,82-2,40 (m, 7H), 2,13-1,84 (m, 6H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}$ , 456,2 (M+H), знайдено 456,2.

Приклад 24

Амід 4-{4-[(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл}-піперидин-1-карбонової кислоти

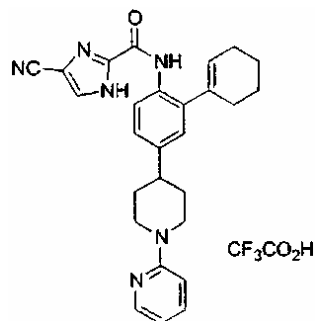


В колбу поміщали (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль TFA (51мг, 0,10ммоль) (яка була одержана в Прикладі 14, стадія (b)),  $\text{NEt}_3$  (22мкл, 0,15ммоль), триметилсиліл ізоціанат (16мкл, 0,11ммоль) та 1,0мл DCM та перемішували протягом 10год при 25°C. Розчинник випарювали та зазначену у заголовку сполуку очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (С18), елюючи 35-60%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в 0,1% TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  протягом 11хв, одержуючи 30мг (70%) білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  14,28 (br s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,00 (br s, 2H), 5,72 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 3H), 2,24-2,10 (m, 4H), 1,80-1,60 (m, 6H), 1,50 (m, 2H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ , 419,2 (M+H), знайдено 419,0.

Приклад 25

[2-Циклогекс-1-еніл-4-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2]біпіридиніл-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1H-

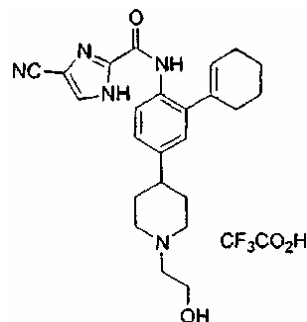
імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



В колбу поміщали (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль TFA (75мг, 0,15ммоль) (яка була одержана в Прикладі 14, стадія (b)),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (84мг, 0,60ммоль), 2-фторпіридин (27мкл, 0,30ммоль) та 0,3мл N,N-диметилацетаміду та перемішували протягом 8год при 120°C. Реакційну суміш розбавляли 3мл  $\text{H}_2\text{O}$  та зазначену у заголовку сполуку очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (С18), елюючи 30-50%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в 0,1% TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  протягом 9хв, одержуючи 50мг (75%) білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,18 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,96-1,74 (m, 6H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$ , 453,2 (M+H), знайдено 453,2.

Приклад 26

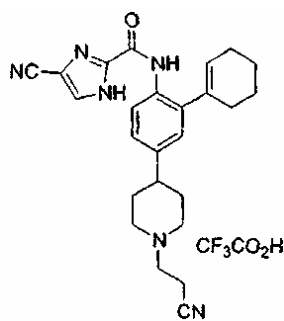
{2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-гідроксі-етил)-піперидин-4-іл]-феніл}амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



Зазначена у заголовку сполука була одержана з (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти солі TFA (яка була одержана в Прикладі 14, стадія (b)) та гідроксі-ацетальдегіду відповідно до методики в Прикладі 21.  $^1\text{H}$  - ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,18 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,14 (d, 2H), 5,82 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,20-1,98 (m, 4H), 1,96-1,74 (m, 4H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$ , 420,2 (M+H), знайдено 420,2.

Приклад 27

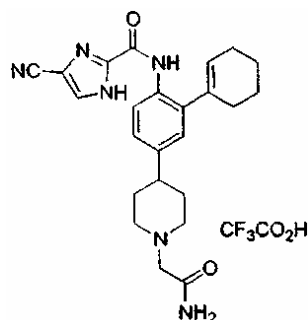
{4-[1-(2-Ціано-етил)-піперидин-4-іл]-2-циклогекс-1-еніл-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



В колбу поміщали (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль TFA (77мг, 0,16ммоль) (яка була одержана в Прикладі 14, стадія (b)),  $\text{NEt}_3$  (24мкл, 0,16ммоль), акрилонітрил (12мкл, 0,18ммоль), 0,1мл MeOH та 1,0мл 1,2-дихлоретан та перемішували протягом 1год при 80°C. Реакційну суміш концентрували та зазначену у заголовку сполуку очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (С18), елюючи 30-50%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в 0,1% TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  протягом 12хв, одержуючи 83мг (95%) білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,18 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,18-1,98 (m, 4H), 1,92-1,74 (m, 4H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}$ , 429,2 (M+H), знайдено 429,2.

#### Приклад 28

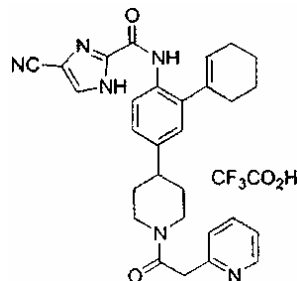
[4-(1-Карбамоїлметил-піперидин-4-іл)-2-циклогекс-1-еніл-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



В колбу поміщали (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль TFA (50мг, 0,10ммоль) (яка була одержана в Прикладі 14, стадія (b)),  $\text{NEt}_3$  (32 (J.L., 0,23ммоль), 2-бромацетамід (16мг, 0,12ммоль) та 0,5мл DCM та перемішували протягом 4год при 25°C. Реакційну суміш концентрували та зазначену у заголовку сполуку очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (С18), елюючи 30-50%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в 0,1% TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  протягом 12хв, одержуючи 42мг (75%) білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  14,28 (br s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,50 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,76 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,20 (m, 4H), 1,98 (m, 4H), 1,80 (m, 4H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$ , 433,2 (M+H), знайдено 433,2.

#### Приклад 29

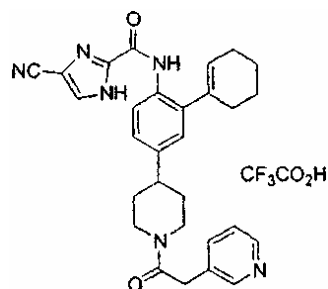
{2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-піридин-2-іл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



В колбу поміщали (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль TFA (25мг, 0,05ммоль) (яка була одержана в Прикладі 14, стадія (b)), гідрохлорид піридин-2-іл-оцтової кислоти (10мг, 0,06ммоль), EDCI (12мг, 0,06ммоль), HOBT (8,0мг, 0,06ммоль), DIEA (36мкл, 0,20ммоль) та 0,2мл DMF та перемішували при 25°C протягом 10год. Реакційну суміш розбавляли 2мл  $\text{H}_2\text{O}$  та зазначену у заголовку сполуку очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (С18), елюючи 30-50%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в 0,1% TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  протягом 9хв, одержуючи 22мг (70%) білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,82 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,20 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,06-1,60 (m, 8H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2$ , 495,2 (M+H), знайдено 495,2.

#### Приклад 30

{2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-піридин-3-іл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти

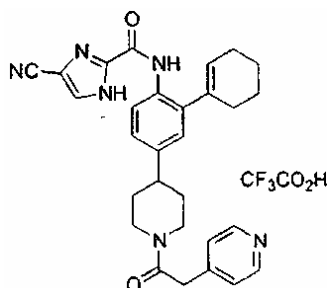


Зазначена у заголовку сполука була одержана з (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти солі TFA (яка була одержана в Прикладі 14, стадія (b)), відповідно до методики, наведеної в Прикладі 29, використовуючи піридин-3-іл-оцтову кислоту.  $^1\text{H}$  - ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,80 (m, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,78 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,28 (m, 4H), 2,06-1,70 (m, 7H), 1,62 (m, 1H). Мас-спектр (ESI,

m/z): Розрах. для  $C_{29}H_{30}N_6O_2$ , 495,2 (M+H), знайдено 495,2.

Приклад 31

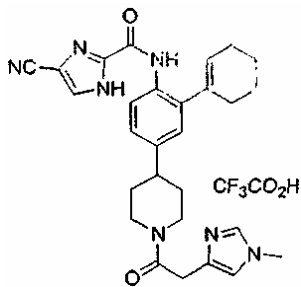
{2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-піридин-4-іл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



Зазначена у заголовку сполука була одержана з (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл)-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти солі TFA (яка була одержана в Прикладі 14, стадія (b)), відповідно до методики, наведеної в Прикладі 29, використовуючи піридин-4-іл-оцтову кислоту.  $^1H$  - ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,78 (d, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,18 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,80 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 2,00-1,70 (m, 7H), 1,64 (m, 1H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{29}H_{30}N_6O_2$ , 495,2 (M+H), знайдено 495,2.

Приклад 32

(2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти

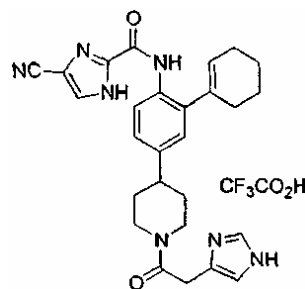


Зазначена у заголовку сполука була одержана з (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл)-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти солі TFA (яка була одержана в Прикладі 14, стадія (b)), відповідно до методики, наведеної в Прикладі 29, використовуючи (1-метил-1H-імідазол-4-іл)-оцтову кислоту.  $^1H$  - ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,82 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,80 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,26 (m, 4H), 2,00-1,70 (m, 7H), 1,64 (m, 1H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{28}H_{31}N_7O_2$ , 498,2 (M+H), знайдено 498,2.

Приклад 33

{2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-1H-імідазол-4-іл-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-

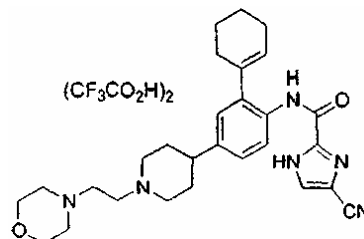
імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



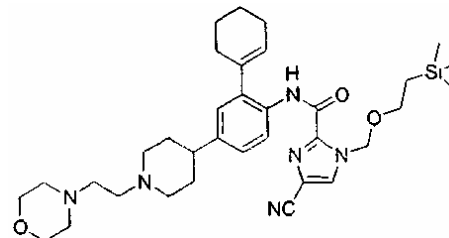
Зазначена у заголовку сполука була одержана з (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл)-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти солі TFA (яка була одержана в Прикладі 14, стадія (b)), відповідно до методики, наведеної в Прикладі 29, використовуючи (1-метил-1H-імідазол-4-іл)-оцтову кислоту.  $^1H$  - ЯМР (400МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,88 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,00-1,70 (m, 7H), 1,64 (m, 1H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{27}H_{29}N_7O_2$ , 484,2 (M+H), знайдено 484,2.

Приклад 34

{2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-морфолін-4-іл-етил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль ди-трифтороцтової кислоти



а) {2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-морфолін-4-іл-етил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



В колбу поміщали (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл)-феніл)-амід 4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль TFA (830мг, 1,34ммоль) (яка була одержана в Прикладі 39, стадія (a)),  $K_2CO_3$  (600мг, 4,34ммоль), йодид натрію (40мг, 0,27ммоль), гідроклорид 4-(2-хлор-етил)-морфоліну (260мг, 1,40ммоль), та 5,0мл N,N-

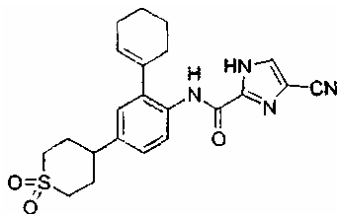
диметилацетаміду та перемішували протягом 8 год при 80°C. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (50мл) та промивали NaHCO<sub>3</sub> (2x50мл), сольовим розчином (50мл) та концентрували. Зазначену у заголовку сполуку очищали за допомогою флеш хроматографії (силікагель, 5% MeOH/DCM), одержуючи 650мг (78%) білої твердої речовини. Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Si, 619,4 (M+H), знайдено 619,3.

b) {2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-морфолін-4-іл-етил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти

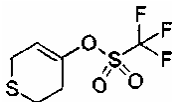
До розчину {2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-морфолін-4-іл-етил)-піперидин-4-іл]-феніл}-аміду 4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти (650мг, 1,05ммоль) (який був одержаний на попередній стадії) в 10мл DCM додавали 0,3мл EtOH та 3,0мл TFA, та реакційну суміш витримували протягом 2 год при 25°C. Реакційну суміш розбавляли 10мл EtOH та концентрували. Зазначену у заголовку сполуку очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (С18), елюючи 30-50% CH<sub>3</sub>CN в 0,1% TFA/H<sub>2</sub>O протягом 9хв, одержуючи 600мг (80%) білої твердої речовини. <sup>1</sup>H - ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,18 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,84 (m, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,76 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,30-3,10 (m, 4H), 2,92 (m, 5H), 2,30 (m, 4H), 2,20-2,00 (m, 4H), 1,90-1,74 (m, 4H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 489,2, знайдено 489,2.

Приклад 35

[2-(1,1-Діоксо-1,2,3,6-тетрагідро-1λ<sup>6</sup>-тіопіран-4-іл)-4-піперидин-4-іл-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти



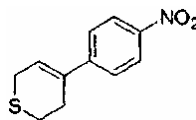
a) 3,6-Дигідро-2Н-тіопіран-1λ<sup>6</sup>-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти



Розчин тетрагідро-тіопіран-4-ону (1,00г, 8,61ммоль) в 10мл THF додавали до розчину LDA (2,0М, 4,52мл, 9,04ммоль) в 20мл THF при -78°C під Ar. Суміш нагрівали до RT та перемішували протягом 0,5год, потім знову охолоджували до -78°C. Додавали розчин N-фенілтрифторметансульфоніміду (3,42г, 9,47ммоль) в 10мл THF. Одержану суміш нагрівали до RT та перемішували протягом 0,5год під Ar. Суміш обробляли 200мл EtOAc, потім промивали H<sub>2</sub>O (3x50мл), сольовим розчином (50мл) та сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Розчинник видаляли під зниженим тиском, потім залишок піддавали флеш хроматог-

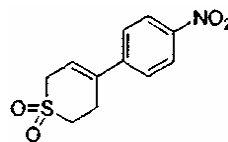
рафії на силікагелі (гексан-3% EtOAc/гексан), одержуючи 810мг (38%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. <sup>1</sup>H - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>; 400МГц): δ 6,01 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,86 (dd, 2H, J=5,7, 5,7Гц), 2,58-2,64 (m, 2H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>, 249,0 (M+H), знайдено 249,3.

b) 4-(4-Нітро-феніл)-3,6-дигідро-2Н-тіопіран



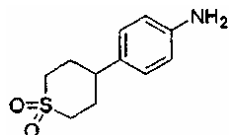
До суміші 4-нітрофенілборонової кислоти (418мг, 2,50ммоль), 3,6-дигідро-2Н-тіопіран-4-ілового ефіру трифтор-метансульфонової кислоти (який був одержаний на попередній стадії, 931мг, 3,75ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (433мг, 0,375ммоль) та хлориду літію (LiCl) (212мг, 5,0ммоль) в 20мл 1,4-діоксану додавали 2,0М водний розчин Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,13мл, 6,25ммоль). Одержану суміш перемішували при 80°C протягом 2 год та потім охолоджували до RT. Суміш обробляли 200мл EtOAc, потім промивали H<sub>2</sub>O (2x30мл), сольовим розчином (30мл) та сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Розчинник видаляли під зниженим тиском, потім залишок піддавали флеш хроматографії на силікагелі (1-3% EtOAc/гексан), одержуючи 470мг (85%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді світло-коричневого масла. <sup>1</sup>H - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>; 400МГц): δ 8,19 (d, 2H, J=9,1Гц), 7,48 (d, 2H, J=9,1Гц), 6,36 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,91 (t, 2H, J=5,7Гц), 2,72 (m, 2H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S, 222,1 (M+H), знайдено 222,3.

c) 1,1-Діоксид 4-(4-нітро-феніл)-3,6-дигідро-2Н-тіопірану



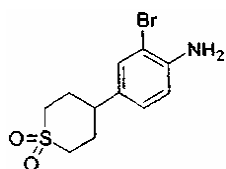
Розчин 3-хлорпероксибензойної кислоти (1,04г, 4,62ммоль, 77%) в 15мл дихлорметану (DCM) повільно додавали до розчину 4-(4-нітро-феніл)-3,6-дигідро-2Н-тіопірану (який був одержаний на попередній стадії, 465мг, 2,10ммоль) в 15мл DCM при -78°C під Ar. Суміш перемішували при -78°C протягом 0,5год, та потім нагрівали до RT. Суміш обробляли 100мл EtOAc, потім промивали 10% Na<sub>2</sub>SCh (2x15мл), насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (20мл), H<sub>2</sub>O (20мл), сольовим розчином (20мл) та сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Розчинник видаляли під зниженим тиском, потім залишок піддавали флеш хроматографії на силікагелі (2-5% EtOAc/DCM), одержуючи 518мг (97%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>; 400МГц): δ 8,23 (d, 2H, J=9,0Гц), 7,52 (d, 2H, J=9,0Гц), 6,04 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,26-3,31 (m, 2H), 3,18-3,23 (m, 2H).

d) 4-(1,1-Діоксо-гексагідро-1λ<sup>6</sup>-тіопіран-4-іл)-феніламін



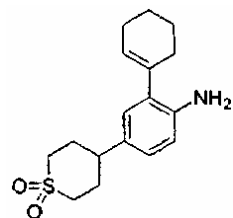
Суміш 1,1-діоксиду 4-(4-нітро-феніл)-3,6-дигідро-2H-тіопірану (який був одержаний на попередній стадії, 502мг, 1,98ммоль) та 10% Pd/C (250мг, 50ваг%) в 15мл MeOH перемішували при RT під  $H_2$  (тиск балону) протягом 2год. Каталізатор Pd виділяли фільтруванням через целіт, та фільтрат концентрували, одержуючи 314мг (70%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді злегка жовтої твердої речовини.  $^1H$  - ЯМР ( $CDCl_3$ ; 400МГц):  $\delta$  7,03 (d, 2H, J=8,3Гц), 6,67 (d, 2H, J=8,3Гц), 3,51-3,79 (br s, 2H), 3,11-3,17 (m, 4H), 2,70 (dddd, 1H, J=12,3, 12,3, 2,9, 2,9Гц), 2,31-2,43 (m, 2H), 2,15-2,23 (m, 2H).

е) 2-Бром-4-(1,1-діоксо-гексагідро-1 $\lambda^6$ -тіопіран-4-іл)-феніламін



До суспензії 4-(1,1-діоксо-гексагідро-1 $\lambda^6$ -тіопіран-4-іл)-феніламіну (який був одержаний на попередній стадії, 174мг, 0,77ммоль) в 20мл 3:1 DCM/MeOH при 0°C додавали N-бромсукцинімід (NBS) (137мг, 0,77ммоль) в 5мл DCM під Ag. Суміш нагрівали до RT та перемішували протягом 1год під Ag. Суміш обробляли 100мл EtOAc, потім промивали  $H_2O$  (2x20мл), сольовим розчином (20мл) та сушили ( $Na_2SO_4$ ). Розчинник видаляли під зниженим тиском, потім залишок піддавали флеш хроматографії на силікагелі (2-3% EtOAc/DCM), одержуючи 155мг (66%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.  $^1H$  - ЯМР ( $CDCl_3$ ; 400МГц):  $\delta$  7,28 (d, 1H, J=2,0Гц), 6,97 (dd, 1H, J=8,3, 2,0Гц), 6,73 (d, 1H, J=8,3Гц), 4,07 (br s, 2H), 3,09-3,14 (m, 4H), 2,66 (dddd, 1H, J=12,1, 12,1, 3,3, 3,3Гц), 2,26-2,39 (m, 2H), 2,12-2,21 (m, 2H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{17}H_{14}BrNO_2S$ , 304,0 (M+H), знайдено 304,1.

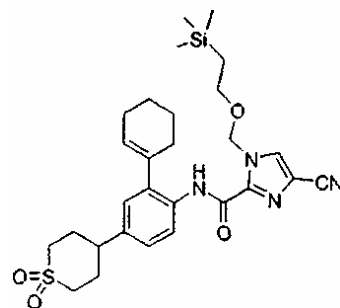
ф) 2-Циклогекс-1-еніл-4-(1,1-діоксо-гексагідро-1 $\lambda^6$ -тіопіран-4-іл)-феніламін



До суміші 2-бром-4-(1,1-діоксо-гексагідро-1 $\lambda^6$ -тіопіран-4-іл)-феніламіну (який був одержаний на попередній стадії, 150мг, 0,493ммоль), циклогексен-1-ілборонової кислоти (70мг, 0,542ммоль) та  $Pd(PPh_3)_4$  (57мг, 0,0493ммоль) в 5мл 1,4-діоксану додавали 2,0М водний розчин  $Na_2CO_3$  (2,0мл,

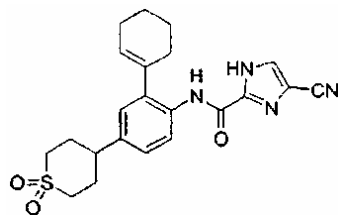
4,0ммоль). Одержану суміш перемішували при 80°C протягом 8год під Ag, та потім охолоджували до RT. Суміш обробляли 50мл EtOAc, потім промивали  $H_2O$  (3x15мл), сольовим розчином (20мл) та сушили ( $Na_2SO_4$ ). Розчинник видаляли під зниженим тиском, потім залишок піддавали флеш хроматографії на силікагелі (2-5% EtOAc/DCM), одержуючи 130мг (86%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини.  $^1H$  - ЯМР ( $CDCl_3$ , 400МГц):  $\delta$  6,89 (dd, 1H, J=8,4, 2,3Гц), 6,84 (d, 1H, J=2,3Гц), 6,65 (d, 1H, J=8,4Гц), 5,74 (m, 1H), 3,74 (brs, 2H), 3,08-3,17 (m, 4H), 2,66 (dddd, 1H, J=12,1, 12,1, 3,1, 3,1Гц), 2,29-2,42 (m, 2H), 2,13-2,25 (m, 6H), 1,73-1,81 (m, 2H), 1,65-1,73 (m, 2H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{17}H_{23}NO_2S$ , 306,1 (M+H), знайдено 306,1.

g) [2-Циклогекс-1-еніл-4-(1,1-діоксо-гексагідро-1 $\lambda^6$ -тіопіран-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



До суміші 2-циклогекс-1-еніл-4-(1,1-діоксо-гексагідро-1 $\lambda^6$ -тіопіран-4-іл)-феніламіну (який був одержаний на попередній стадії, 122мг, 0,50ммоль), 4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоксилату калію (який був одержаний в Прикладі 3, стадія d), 134мг, 0,44ммоль) та бромтри(піролідіно)фосфонію гексафторфосфату ( $PyBrOP$ ) (205мг, 0,44ммоль) в 5мл DMF додавали DIEA (209мг, 1,20ммоль). Одержану суміш перемішували при RT протягом 18год під Ag, охолоджували до RT. Суміш обробляли 50мл EtOAc, потім промивали  $H_2O$  (3x10мл), сольовим розчином (10мл) та сушили ( $Na_2SO_4$ ). Розчинник видаляли під зниженим тиском, потім залишок піддавали флеш хроматографії на силікагелі (1-3% EtOAc/DCM), одержуючи 161мг (73%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.  $^1H$  - ЯМР ( $CDCl_3$ ; 400МГц):  $\delta$  9,69 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,78 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H, J=8,4, 2,2Гц), 7,04 (d, 1H, J=2,2Гц), 5,95 (s, 2H), 5,83 (m, 1H), 3,66 (t, 2H, J=8,2Гц), 3,11-3,20 (m, 4H), 2,77 (dddd, 1H, J=12,1, 12,1, 3,2, 3,2Гц), 2,35-2,47 (m, 2H), 2,17-2,33 (m, 6H), 1,74-1,89 (m, 4H), 0,97 (t, 2H, J=8,2Гц), 0,00 (s, 9H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{28}H_{38}N_4O_4SSi$ , 555,2 (M+H), знайдено 555,3.

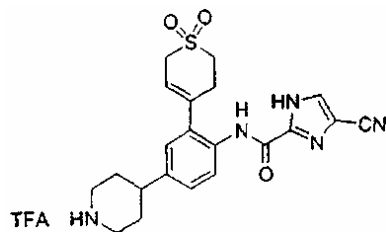
h) [2-Циклогекс-1-еніл-4-(1,1-діоксо-гексагідро-1 $\lambda^6$ -тіопіран-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



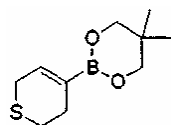
До розчину [2-циклогекс-1-еніл-4-(1,1-діоксогексагідро-1λ<sup>6</sup>-тіопіран-4-іл)-феніл]-аміду 4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (який був одержаний на попередній стадії, 145мг, 0,261ммоль) в 6мл DCM додавали 0,20мл EtOH, потім додавали 2мл TFA. Одержаний розчин перемішували при RT протягом 3год. Розчинник видаляли під зниженим тиском, потім залишок піддавали флеш хроматографії на силікагелі (20-25 % EtOAc/DCM), одержуючи 83мг (90%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц): δ 12,34 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,75 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H, J=8,4, 2,2Гц), 7,08 (d, 1H, J=2,2Гц), 5,86 (m, 1H), 3,11-3,23 (m, 4H), 2,80 (dddd, 1H, J=12,2, 12,2, 2,8, 2,8Гц), 2,40-2,57 (m, 2H), 2,17-2,35 (m, 6H), 1,74-1,91 (m, 4H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 425,2 (M+H), знайдено 425,6.

#### Приклад 36

[2-(1,1-Діоксо-1,2,3,6-тетрагідро-1λ<sup>6</sup>-тіопіран-4-іл)-4-піперидин-4-іл-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



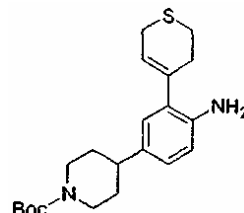
а) 2-(3,6-Дигідро-2H-тіопіран-4-іл)-5,5-диметил-[1,3,2]діоксаборинан



Суміш 3,6-дигідро-2H-тіопіран-4-ілового ефіру трифторметансульфонової кислоти (який був одержаний в Прикладі 35, стадія (а), 500мг, 2,01ммоль), біс(неопентилгліколато)диборону (478мг, 2,11ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (147мг, 0,20ммоль) та KOAc (592мг, 6,03ммоль) в 8мл 1,4-діоксану перемішували при 80°C протягом 8год під Ag, та потім охолоджували до RT. Суміш обробляли 50мл EtOAc, потім промивали H<sub>2</sub>O (2x10мл), сольовим розчином (10мл) та сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Розчинник видаляли під зниженим тиском, потім залишок піддавали флеш хроматографії на силікагелі (0-5% EtOAc/DCM), одержуючи 351мг (82%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді

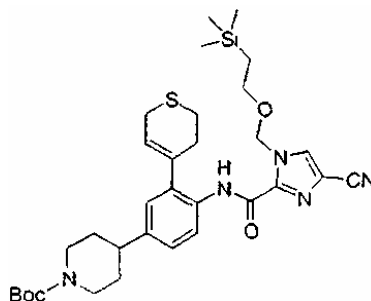
безбарвного масла. <sup>1</sup>H - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>; 400МГц): δ 6,62 (m, 1H), 3,63 (s, 4H), 3,21 (m, 2H), 2,68 (t, 2H, J=5,8Гц), 2,37 (m, 2H), 0,96 (s, 6H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>BO<sub>2</sub>S, 213,1 (M+H), знайдено 213,1.

б) трет-Бутиловий ефір 4-(4-аміно-3-(3,6-дигідро-2H-тіопіран-4-іл)-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти



До суміші трет-бутилового ефіру 4-(4-аміно-3-бром-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти (який був одержаний в Прикладі 13, стадія (с), 200мг, 0,563ммоль), 2-(3,6-дигідро-2H-тіопіран-4-іл)-5,5-диметил-[1,3,2]діоксаборинану (який був одержаний на попередній стадії, 131мг, 0,619ммоль) та Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (65мг, 0,056ммоль) в 5мл 1,4-діоксану додавали 2,0М водний розчин Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,25мл, 4,5ммоль) Одержану суміш перемішували при 80°C протягом 7год під Ag, та потім охолоджували до RT Суміш обробляли 50мл EtOAc, потім промивали H<sub>2</sub>O (3x15мл), сольовим розчином (20мл) та сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Розчинник видаляли гад зниженим тиском, потім залишок піддавали флеш хроматографії на силікагелі (15-30% EtOAc/гексан), одержуючи 141мг (67%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла <sup>1</sup>H - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц): δ 6,91 (dd, 1H, J=8,2, 2,2Гц), 6,81 (d, 1H, J=2,2Гц), 6,65 (d, 1H, J=8,2Гц), 5,91 (m, 1H), 4,22 (br s, 2H), 3,66 (br s, 2H), 3,29-3,31 (m, 2H), 2,87 (dd, 2H, J=5,7, 5,7Гц), 2,77 (m, 2H), 2,47-2,56 (m, 3H), 1,78 (d, 2H, J=12,6Гц), 1,50-1,63 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). Мас-спектр (ESI, m/z) Розрах для C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. 375,2 (M+H), знайдено 375,2.

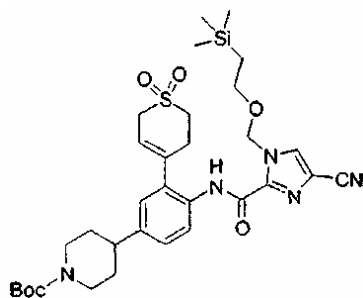
с) трет-Бутиловий ефір 4-[4-[(4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл]-аміно}-3-(3,6-дигідро-2H-тіопіран-4-іл)-феніл]-піперидин-1-карбонової кислоти



До суміші трет-бутилового ефіру 4-[4-аміно-3-(3,6-дигідро-2H-тіопіран-4-іл)-феніл]-піперидин-1-карбонової кислоти (який був одержаний на попередній стадії, 45мг, 0,12ммоль), 4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоксилату калію (який був одержаний в Прикладі 3, стадія (d), 44мг, 0,144ммоль) та PyBroP

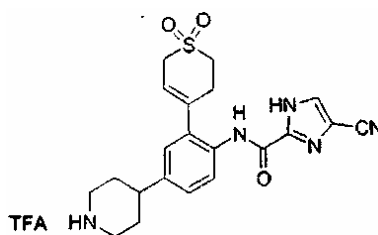
(67мг, 0,144ммоль) в 2мл DMF додавали DIEA (42мкл, 0,24ммоль). Одержану суміш перемішували при RT протягом 4год під Ar. Суміш обробляли 30мл EtOAc, потім промивали H<sub>2</sub>O (3x10мл), сольовим розчином (10мл) та сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Розчинник видаляли під зниженим тиском, потім залишок піддавали флеш хроматографії на силікагелі (1-2% EtOAc/DCM), одержуючи 64мг (85%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого масла. <sup>1</sup>H - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>; 400МГц): δ 9,51 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J=8,5Гц), 7,78 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H, J=8,5, 2,1Гц), 7,02 (d, 1H, J=2,1Гц), 6,00 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,25 (br s, 2H), 3,66 (t, 2H, J=8,2), 3,42 (m, 2H), 2,93 (dd, 2H, J=5,7, 5,7Гц), 2,79 (m, 2H), 2,63 (dddd, 1H, J=12,3, 12,3, 3,3, 3,3Гц), 2,49-2,56 (m, 2H), 1,82 (d, 2H, J=12,8Гц), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,97 (t, 2H, J=8,2Гц), 0,00 (s, 9H).

д) трет-Бутиловий ефір 4-[4-{[4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл]-аміно}-3-(1,1-діоксо-1,2,3,6-тетрагідро-1λ<sup>6</sup>-тіопіран-4-іл)-феніл]-піперидин-1-карбонової кислоти



Розчин 3-хлорпероксибензойної кислоти (91мг, 0,404ммоль, 77%) в 1мл DCM повільно додавали до трет-бутилового ефіру 4-[4-{[4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл]-аміно}-3-(3,6-дигідро-2H-тіопіран-4-іл)-феніл]-піперидин-1-карбонової кислоти (який був одержаний на попередній стадії, 120мг, 0,192ммоль) в 3мл DCM при -78°C під Ar. Суміш перемішували при -78°C протягом 15хв, та потім нагрівали до RT. Суміш обробляли 40мл EtOAc, потім промивали 15% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (5мл), насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (2x10мл), H<sub>2</sub>O (10мл), сольовим розчином (10мл) та сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Розчинник видаляли під зниженим тиском, потім залишок піддавали флеш хроматографії на силікагелі (2-10% EtOAc/DCM), одержуючи 85мг (67%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. <sup>1</sup>H - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>; 400МГц): δ 9,23 (s, 1H), 8,03 (d, 1H, J=8,3Гц), 7,80 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H, J=8,3, 2,0Гц), 7,06 (d, 1H, J=2,0Гц), 5,93 (s, 2H), 5,75 (t, 1H, J=4,Гц), 4,25 (br s, 2H), 3,86 (br s, 2H), 3,66 (t, 2H, J=8,2Гц), 3,29 (t, 2H, J=6,3Гц), 3,03 (t, 2H, J=5,4Гц), 2,74-2,86 (m, 2H), 2,64 (dddd, 1H, J=12,3, 12,3, 3,3, 3,3Гц), 1,82 (d, 2H, J=12,3Гц), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,98 (t, 2H, J=8,2Гц), 0,01 (s, 9H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для C<sub>32</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>SSi, 656,3 (M+H), знайдено 656,7.

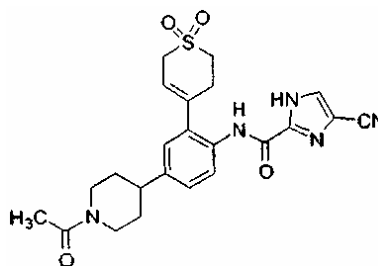
е) [2-(1,1-Діоксо-1,2,3,6-тетрагідро-1λ<sup>6</sup>-тіопіран-4-іл)-4-піперидин-4-іл-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти, сіль трифтороцтової кислоти



До розчину трет-бутилового ефіру 4-[4-{[4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл]-аміно}-3-(1,1-діоксо-1,2,3,6-тетрагідро-1λ<sup>6</sup>-тіопіран-4-іл)-феніл]-піперидин-1-карбонової кислоти (який був одержаний на попередній стадії, 81мг, 0,123ммоль) в 6мл DCM додавали 0,20мл EtOH, потім додавали 2мл TFA. Одержаний розчин перемішували при RT протягом 3год. Розчинник видаляли під зниженим тиском, одержуючи 64мг (96%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H - ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; 400МГц): δ 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J=8,3Гц), 7,29 (dd, 1H, J=8,3, 2,0Гц), 7,21 (d, 1H, J=2,0Гц), 5,71 (t, 1H, J=4,2Гц), 3,83 (br s, 2H), 3,51 (d, 2H, J=12,4Гц), 3,33 (t, 2H, J=6,0Гц), 3,15 (td, 2H, J=13,1, 2,6Гц), 3,01 (m, 2H), 2,94 (dddd, 1H, J=12,2, 12,2, 3,5, 3,5Гц), 2,08 (d, 2H, J=12,9Гц), 1,91 (m, 2H, J=13,3, 13,3, 13,3, 3,8Гц). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 426,2 (M+H), знайдено 426,2.

#### Приклад 37

[4-(1-Ацетил-піперидин-4-іл)-2-(1,1-діоксо-1,2,3,6-тетрагідро-1λ<sup>6</sup>-тіопіран-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

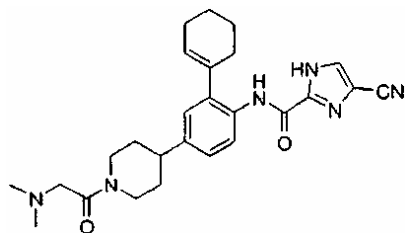


До суспензії [2-(1,1-діоксо-1,2,3,6-тетрагідро-1λ<sup>6</sup>-тіопіран-4-іл)-4-піперидин-4-іл-феніл]-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти солі трифтороцтової кислоти (яка була одержана в Прикладі 36, стадія (е), 62мг, 0,115ммоль) в 4мл 1:1 DCM/DMF при RT додавали DIEA (60мкл, 0,345ммоль). Суміш перемішували протягом 5хв, потім до суміші повільно додавали оцтовий ангідрид (11мкл, 0,121ммоль) і одержану суміш перемішували при RT протягом 0,5год. Суміш обробляли 40мл EtOAc, потім промивали H<sub>2</sub>O (2x20мл). Водні шари екстрагували EtOAc (4x10мл). Об'єднані органічні шари концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії на силікагелі (1-4% MeOH/DCM), одержуючи 50,9мг (95%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>; 400МГц): δ 13,0 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,77 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,26 (dd, 1H, J=8,4, 2,0Гц), 7,08 (d, 1H, J=2,0Гц), 5,77 (t, 1H, J=4,3Гц),

4,84 (dt, 1H, J=13,3, 2,1Гц), 4,00 (dt, 1H, J=13,3, 2,1Гц), 3,89 (br s, 2H), 3,31 (t, 2H, J=6,2Гц), 3,23 (td, 1H, J=13,2, 2,5Гц), 3,02 (m, 2H), 2,77 (dddd, 1H, J=11,9, 11,9, 3,4, 3,4Гц), 2,68 (ddd, 1H, J=12,6, 12,6, 2,9Гц), 2,18 (s, 3H), 1,70-1,97 (m, 4H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{23}H_{25}N_5O_4S$ , 468,2 (M+H), знайдено 468,1.

Приклад 38а

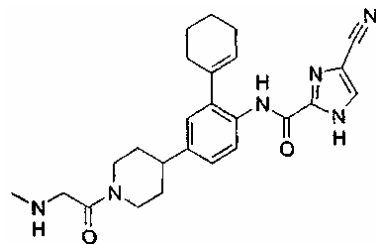
{2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-диметиламіно-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



Суміш (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти солі трифтороцтової кислоти (яка була одержана в Прикладі 14, стадія (b), 655мг, 1,30ммоль) в DCM (15мл) охолоджували до 0°C та додавали DIEA (0,92мл, 5,2ммоль). Гідрохлорид диметиламіноацетил хлориду (211мг, 1,3ммоль) потім додавали порціями протягом 10хв. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30хв та залишали нагріватися до RT та перемішували протягом 2год. Розчинник видаляли у вакуумі та одержаний залишок розділяли між сольовим розчином та DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили ( $Na_2SO_4$ ) та концентрували. Отриманий залишок очищали на силікагелі (5% MeOH:DCM), одержуючи 432мг (70%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини  $^1H$  - ЯМР ( $CDCl_3$ ; 400МГц):  $\delta$  9,49 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, J=2,3Гц), 7,70 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H, J=8,4, 2,1Гц), 7,01 (s, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,75 (d, 1H, J=13,4Гц), 4,13 (d, 1H, J=13,4Гц), 3,57 (d, 1H, J=14,2Гц), 3,18 (d, 1H, J=14,2Гц), 3,12 (td, 1H, J=13,3, 2,4Гц), 2,73 (dddd, 1H, J=11,9, 11,9, 3,8, 3,8Гц), 2,65 (ddd, 1H, J=13,3, 13,3, 2,4Гц), 2,40 (s, 6H), 2,18-2,32 (m, 4H), 1,60-1,98 (m, 8H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{36}H_{32}N_6O_2$ , 461,3 (M+H), знайдено 461,2.

Приклад 38b

{2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-метиламіно-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

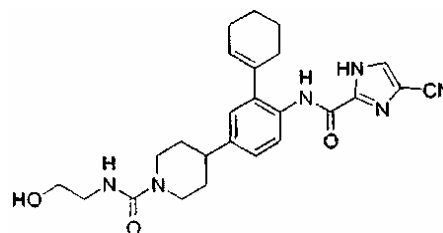


Очищенням за допомогою ВЕРХ Прикладу 38а також одержували невелику кількість {2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-метиламіно-ацетил)-піперидин-4-іл]-феніл}-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-

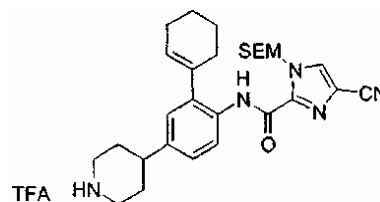
карбонової кислоти.  $^1H$  - ЯМР ( $CD_3OD$ ; 400МГц):  $\delta$  8,02 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,92 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H, J=8,4Гц, J=2,4Гц), 6,98 (d, 1H, J=2,4Гц), 5,73-5,68 (m, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,22-2,13 (m, 4H), 1,88-1,66 (m, 6H), 1,66-1,46 (m, 2H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{25}H_{30}N_6O_2$ , 447,2 (M+H), знайдено 447,3.

Приклад 39

(2-Гідроксі-етил)-амід 4-{4-[(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл}-піперидин-1-карбонової кислоти

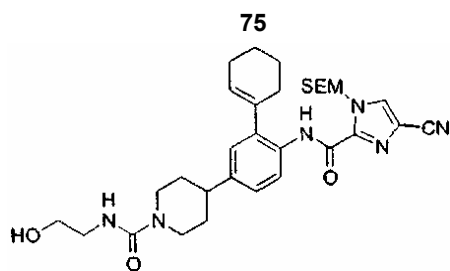


а) (2-Циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти, сіль трифтороцтової кислоти



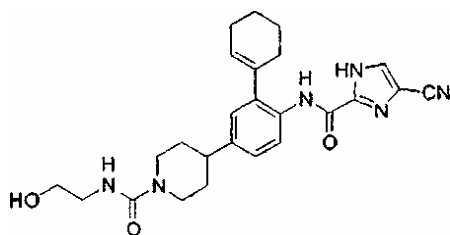
До розчину трет-бутилового ефіру 4-{4-[(4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл}-піперидин-1-карбонової кислоти (який був одержаний в Прикладі 14, стадія (a), 81мг, 0,123ммоль) в 18мл DCM додавали 1мл EtOH. потім додавали 5мл TFA при 0°C. Одержаний розчин перемішували при RT протягом 0,5год, обробляли 20мл EtOH, потім додавали 20мл n-PrOH та 5мл  $H_2O$ , суміш потім концентрували під зниженим тиском, одержуючи злегка жовту тверду речовину. Флеш хроматографією сполуки на силікагелі (2-4% MeOH/DCM) одержували 0,87г (85%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.  $^1H$  - ЯМР ( $CDCl_3$ , 400МГц):  $\delta$  9,70 (s, 1H), 9,66 (brs, 1H), 9,15 (br s, 1H), 8,29 (d, 1H, J=8,3Гц), 7,78 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H, J=8,3, 2,2Гц), 7,03 (d, 1H, J=2,2Гц), 5,95 (s, 2H), 5,83 (m, 1H), 3,66 (t, 2H, J=8,4Гц), 3,55 (d, 2H, J=12,3Гц), 2,95-3,11 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,18-2,33 (m, 4H), 1,99-2,15 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 0,97 (t, 2H, J=8,3Гц), 0,00 (s, 9H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{28}H_{39}N_5O_2Si$ , 506,3 (M+H), знайдено 506,1

б) (2-Гідроксі-етил)-амід 4-{4-[(4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл}-піперидин-1-карбонової кислоти



Розчин (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-аміду 4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти солі трифтороцтової кислоти (яка була одержана на попередній стадії, 116мг, 0,192ммоль) та DIEA (134мкл, 0,770ммоль) в 4мл DCM повільно додавали до розчину трифосгену (23мг, 0,0768ммоль) в 4мл DCM при  $-78^{\circ}\text{C}$  під Ar. Суміш перемішували при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 15хв, нагрівали до RT та перемішували протягом 15хв та знову охолоджували до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Додавали суспензію 2-аміно-етанолу (350мкл, 5,77ммоль) в 4мл THF та одержану суміш нагрівали до RT та перемішували протягом 20год під Ar. Суміш обробляли 100мл EtOAc, потім промивали  $\text{H}_2\text{O}$  (3x20мл), сольовим розчином (20мл) та сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Розчинник видаляли у вакуумі, потім залишок піддавали флеш хроматографії на силікагелі (10% EtOAc/DCM, потім 5% MeOH/DCM), одержуючи 95мг (83%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400МГц):  $\delta$  9,68 (s, 1H), 8,25 (d, 1H,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 7,77 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H,  $J=8,4, 2,2\text{Гц}$ ), 7,01 (d, 1H,  $J=2,2\text{Гц}$ ), 5,94 (s, 2H), 5,83 (m, 1H), 4,96 (t, 1H,  $J=5,6\text{Гц}$ ), 4,11 (d, 2H,  $J=13,3\text{Гц}$ ), 3,75 (ddd, 2H,  $J=4,4\text{Гц}$ ), 3,66 (t, 2H,  $J=8,3\text{Гц}$ ), 3,44 (ddd, 2H,  $J=5,0\text{Гц}$ ), 3,36 (t, 1H,  $J=4,6\text{Гц}$ ), 2,91 (ddd, 2H,  $J=13,0, 2,2\text{Гц}$ ), 2,66 (dddd, 1H,  $J=12,2, 12,2, 3,3, 3,3\text{Гц}$ ), 2,18-2,33 (m, 4H), 1,75-1,91 (m, 6H), 1,67 (dddd, 2H,  $J=12,9, 12,9, 12,9, 4,0\text{Гц}$ ), 0,97 (t, 2H,  $J=8,3\text{Гц}$ ), 0,00 (s, 9H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_4\text{Si}$ , 593,3 (M+H), знайдено 593,1.

с) (2-Гідроксі-етил)-амід 4-{4-[(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл}-піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину (2-гідроксі-етил)-аміду 4-{4-[(4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл}-піперидин-1-карбонової кислоти (який був одержаний на попередній стадії, 95мг, 0,16ммоль) в 3мл DCM додавали 0,10мл EtOH, потім додавали 1,0мл TFA. Одержаний розчин перемішували при RT протягом 6год. Розчинник видаляли під зниженим тиском, потім залишок піддавали флеш хроматографії на силікагелі (2-8% MeOH/DCM), одержуючи 68мг (92%) зазначеної у заголовку

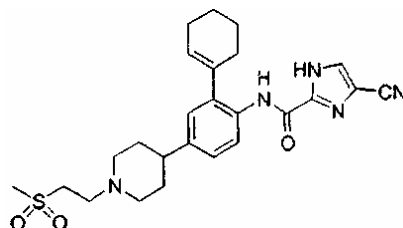
88648

76

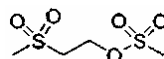
сполуки у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400МГц):  $\delta$  8,09 (d, 1H,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 8,00 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H,  $J=8,4, 2,2\text{Гц}$ ), 5,79 (m, 1H), 4,15 (dd, 2H,  $J=13,3, 1,1\text{Гц}$ ), 3,61 (t, 2H,  $J=5,9\text{Гц}$ ), 3,27-3,32 (m, 2H), 2,90 (ddd, 2H,  $J=13,0, 13,0, 2,5\text{Гц}$ ), 2,73 (dddd, 1H,  $J=12,1, 12,1, 2,6, 2,6\text{Гц}$ ), 2,26 (m, 4H), 1,73-1,88 (m, 6H), 1,62 (dddd, 2H,  $J=12,6, 12,6, 4,0\text{Гц}$ ). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$ , 463,2 (M+H), знайдено 463,2.

Приклад 40

{2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-метансульфоніл-етил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

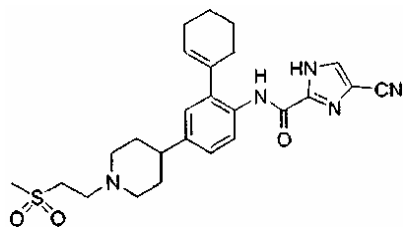


а) 2-Метансульфоніл-етиловий ефір метансульфонової кислоти



До розчину метансульфоніл хлориду (484мг, 4,23ммоль) в 15мл DCM при  $0^{\circ}\text{C}$  додавали 2-метансульфоніл-етанол (500мг, 4,03ммоль) в 10мл DCM, потім додавали DIEA (1,05мл, 6,05ммоль) під Ar. Суміш нагрівали до RT та перемішували протягом 20год під Ar. Суміш обробляли 100мл EtOAc та промивали  $\text{H}_2\text{O}$  (3x20мл), сольовим розчином (20мл) та сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Розчинник видаляли у вакуумі одержуючи 534мг (66%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді коричневого масла.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400МГц):  $\delta$  4,67 (d, 2H,  $J=5,5\text{Гц}$ ), 3,46 (d, 2H,  $J=5,5\text{Гц}$ ), 3,11 (s, 3H), 3,04 (s, 3H).

б) {2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(2-метансульфоніл-етил)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



До розчину (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти солі трифтороцтової кислоти (яка була одержана в Прикладі 14, стадія (b), 85мг, 0,174ммоль) та DIEA (91мкл, 0,521ммоль) в 3мл DCM при RT додавали 2-метансульфоніл-етиловий ефір 2-метансульфонової кислоти (який був одержаний на попередній стадії, 42мг, 0,208ммоль). Одержану суміш перемішували при RT протягом 3год. Суміш обробляли 50мл EtOAc, потім промивали  $\text{H}_2\text{O}$  (2x20мл), сольовим розчи-

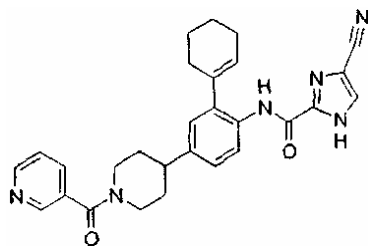
ном (10мл) та сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Розчинник видаляли у вакуумі, потім залишок піддавали флеш хроматографії на силікагелі (1-3%  $\text{MeOH}/\text{DCM}$ ), одержуючи 54мг (65%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400МГц):  $\delta$  9,54 (s, 1H), 8,25 (d, 1H,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 7,72 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H,  $J=8,4, 2,0\text{Гц}$ ), 7,04 (d, 1H,  $J=2,0\text{Гц}$ ), 5,85 (m, 1H), 3,21 (t, 1H,  $J=6,5\text{Гц}$ ), 3,09 (s, 3H), 3,02-3,11 (m, 2H), 2,92 (t, 2H,  $J=6,5\text{Гц}$ ), 2,52 (dddd, 1H,  $J=12,1, 12,1, 3,3, 3,3\text{Гц}$ ), 2,18-2,34 (m, 4H), 2,18 (t, 2H,  $J=10,8\text{Гц}$ ), 1,64-1,94 (m, 8H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ , 482,2 (M+H), знайдено 482,2.

Наступні сполуки були одержані відповідно до прикладів, як вказано:

Приклад	Структура	Мас-спектр [M+H] <sup>+</sup> Розрах.	Знайдено	Формула	Метод. Прикл.
41		497,2	497,2	$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$	29
42		497,2	497,3	$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$	29

#### Приклад 43

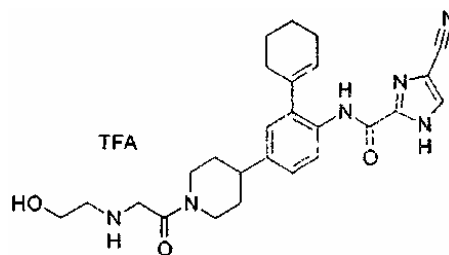
{2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(піридин-3-карбоніл)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



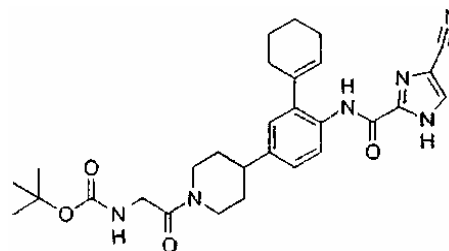
Розчин (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти солі трифтороцтової кислоти (яка була одержана в Прикладі 14, стадія (b), 75,0мг, 0,15ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) обробляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (64,1мкл, 0,46ммоль) та охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . Суміш обробляли гідрохлоридом нікотинної кислоти (0,030г, 0,17ммоль) та перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 15хв, потім при кімнатній температурі протягом 17год. Реакційну суміш адсорбували безпосередньо на силікагелі. Хроматографією на силікагелі (10%  $\text{MeOH}$  в  $\text{EtOAc}$ ) одержували зазначену у заголовку сполуку (61,0мг, 83%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400МГц):  $\delta$  9,51 (br s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,70-8,66 (m, 1H), 8,32 (d, 1H,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,17 (d, 1H,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 7,06-7,04 (m, 1H), 5,87-5,82 (m, 1H), 4,98-4,87 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,29-3,18 (m, 1H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,34-2,20 (m, 4H), 1,94-1,72 (m, 9H). PX-MC (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$ , 481,2 (M+H), знайдено 481,3.

#### Приклад 44

(2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-[2-(2-гідрокси-етиламіно)-ацетил]-піперидин-4-іл]-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти

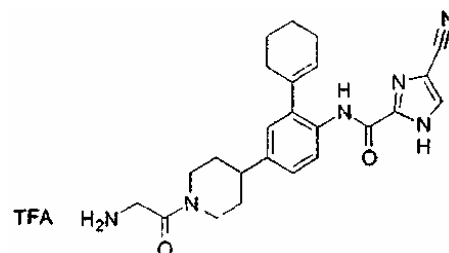


а) трет-Бутиловий ефір [2-(4-[4-[(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл]-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-карбамінової кислоти



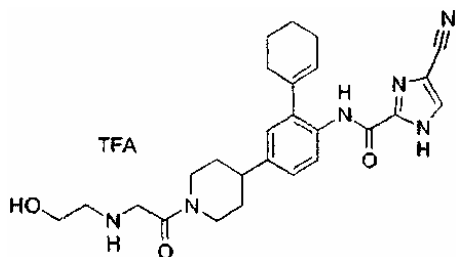
Розчин N-BOC-гліцину (0,29г, 1,63ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) обробляли DIEA (0,85мл, 4,90ммоль), HOBt (0,26г, 1,96ммоль) та EDCI (0,38г, 1,96ммоль) Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10хв та додавали до суспензії (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти солі трифтороцтової кислоти (яка була одержана в Прикладі 14, стадія (b), 0,80г, 1,63ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 17год. Розчинники випарювали у вакуумі. Хроматографією на силікагелі (50%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) одержували зазначену у заголовку сполуку (0,41г, 47%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400МГц):  $\delta$  9,53 (s, 1H), 8,26 (d, 1H,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,06 (d, 1H,  $J=8,4\text{Гц}$ ), 7,00 (s, 1H), 5,83 (br s, 1H), 5,76 (br s, 1H), 4,78-4,68 (m, 1H), 3,96-3,85 (m, 2H), 3,17-3,03 (m, 1H), 2,78-2,63 (m, 2H), 2,29 (br s, 2H), 2,22 (br s, 2H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 4H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). PX-MC (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4$  533,3 (M+H), знайдено 532,9.

б) {4-[1-(2-Аміно-ацетил)-піперидин-4-іл]-2-циклогекс-1-еніл-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



Розчин трет-бутилового ефіру [2-(4-{4-[(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл}-піперидин-1-іл)-2-оксо-етил]-карбамінової кислоти (який був одержаний на попередній стадії, 0,41г, 0,77ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл) обробляли EtOH (0,2мл) та TFA (6мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45хв, та розчинники випарювали у вакуумі. Нечисту речовину безпосередньо використовували на наступній стадії. PX-MC (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$  433,2 (M+H), знайдено 433,2.

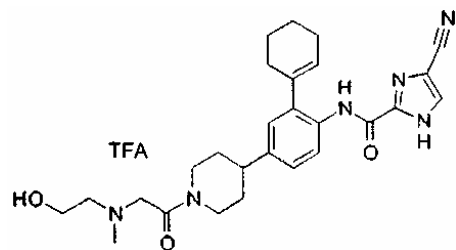
с) (2-Циклогекс-1-еніл-4-(1-(2-(2-гідрокси-етиламіно)-ацетил)-піперидин-4-іл)-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонілової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



Суспензію {4-[1-(2-аміно-ацетил)-піперидин-4-іл]-2-циклогекс-1-еніл-феніл]-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонілової кислоти солі трифтороцтової кислоти (яка була одержана на попередній стадії, 0,42г, 0,77ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл) обробляли  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (0,33г, 1,54ммоль) та твердим гліоксалем (44,6мг, 0,77ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год, та розчинник випарювали у вакуумі. Залишок поміщали в MeOH та тверді речовини відфільтровували та фільтрат концентрували у вакуумі. За допомогою обернено-фазової ВЕРХ (колонка C-18) (від 20% до 60% ацетонітрилу у воді з 0,1% TFA протягом 30хв) одержували зазначену у заголовку сполуку (83мг, 19% за дві стадії) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400МГц):  $\delta$  8,16-8,09 (m, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 5,84-5,79 (m, 1H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,24-3,91 (m, 2H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,92-2,79 (m, 2H), 2,28 (br s, 4H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 4H), 1,76-1,57 (m, 2H). PX-MC (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$ . 477,2 (M+H), знайдено 477,2.

#### Приклад 45

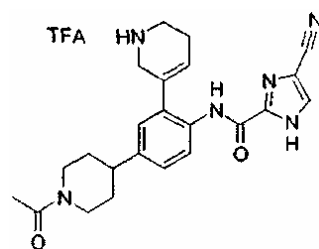
(2-Циклогекс-1-еніл-4-{1-[2-(2-гідрокси-етил)-метил-аміно-ацетил]-піперидин-4-іл}-феніл)-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонілової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



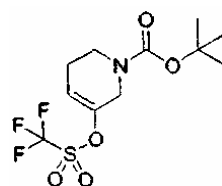
Розчин (2-циклогекс-1-еніл-4-{1-[2-(2-гідрокси-етиламіно)-ацетил]-піперидин-4-іл}-феніл)-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонілової кислоти солі трифтороцтової кислоти (яка була одержана в Прикладі 44, стадія с), 50,0мг, 0,085ммоль) в MeOH (3мл) обробляли  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (39,5мг, 0,19ммоль) та 37% водного формальдегіду (8,2мл, 0,10ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5,5год, та розчинники видаляли у вакуумі. За допомогою обернено-фазової ВЕРХ (колонка C-18) (від 10% до 50% ацетонітрилу у воді з 0,1% TFA протягом 30хв) одержували зазначену у заголовку сполуку (19,5мг, 47%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400МГц):  $\delta$  8,12 (d, 1H, J=8,4Гц), 8,02 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H, J=8,4, 2,0Гц), 7,09 (d, 1H, J=2,0Гц), 5,84-5,79 (m, 1H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,39-4,23 (m, 2H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,31-3,21 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 6H), 2,92-2,80 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 4H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 5H), 1,78-1,59 (m, 2H). PX-MC (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3$ , 491,3 (M+H), знайдено 491,2.

#### Приклад 46

[4-(1-Ацетил-піперидин-4-іл)-2-(1,2,5,6-тетрагідро-піридин-3-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонілової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



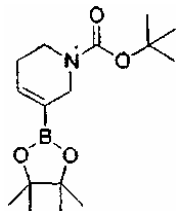
а) трет-Бутиловий ефір 5-трифторметансульфонілокси-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонілової кислоти



Розчин LDA (23,4мл, 35,1ммоль, 1,5М в циклогексані) в THF (50мл) охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  під Ag Розчин по краплям обробляли трет-бутиловим ефіром 3-оксо-піперидин-1-карбонілової кислоти (5,00г, 25,1ммоль) у вигляді розчину в THF (15мл) та перемішували протягом 15хв. Суміш обробляли 1,1,1-трифтор-N-феніл-N-[(трифторметил)сульфоніл]метансульфонімідом (12,5г, 35,1ммоль) у вигляді розчину в THF (40мл). Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури та перемішували протягом 2,5год. Реакційну суміш гасили насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ , розбавляли  $\text{Et}_2\text{O}$  та промивали водою. Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$  та концентрували у вакуумі. Хроматографією на силікагелі (5% EtOAc в гексанах) одержували зазначену у заголовку сполуку (2,45г, 30%) у вигляді безбарвного масла.  $^1\text{H}$  -

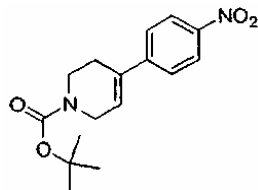
ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400МГц):  $\delta$  5,97-5,89 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,54-3,45 (m, 2H), 2,36-2,26 (m, 2H), 1,48 (s, 9H) PX-MC (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ , 332,1 (M+H), знайдено 332,1.

b) трет-Бутиловий ефір 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти



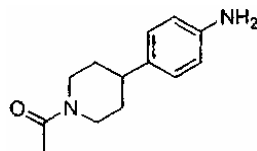
$\text{PdCl}_2\text{dppf}$  (0,16г, 0,22ммоль),  $\text{KOAc}$  (2,18г, 22,2ммоль), 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']бі[[1,3,2]діоксабороланіл] (2,07г, 8,13ммоль), та  $\text{dppf}$  (0,12г, 0,22ммоль) поміщали в круглодонну колбу та наповнювали  $\text{Ar}$ . Дегазований розчин трет-бутилового ефіру 5-трифторметансульфонілокси-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти (який був одержаний на попередній стадії, 2,45г, 7,40ммоль) в діоксані (70мл) додавали до колби та нагрівали до  $80^\circ\text{C}$  протягом 16год. Суміш фільтрували через склофритову ліжку, щоб видалити твердий  $\text{KOAc}$ , та фільтрат концентрували у вакуумі. Хроматографією на силікагелі (5%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) одержували зазначену у заголовку сполуку (1,62г, 71%) у вигляді безбарвного масла.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400МГц):  $\delta$  6,69-6,60 (m, 1H), 3,98 (br s, 2H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,27 (s, 12H). PX-MC (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{BNO}_4$  310,2 (M+H), знайдено 311,0.

c) трет-Бутиловий ефір 4-(4-нітро-феніл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти



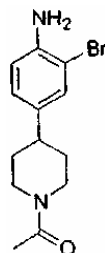
Зазначену у заголовку сполуку одержували сполученням Сузукі за допомогою методики Прикладу 35, стадія (b), використовуючи 4-нітрофенілборонову кислоту (167мг, 1,00ммоль) та трет-бутиловий ефір 4-трифторметансульфонілокси-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти (який був одержаний в Прикладі 13, стадія (a), 295мг, 1,00ммоль). Хроматографією на силікагелі (10%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) одержували зазначену у заголовку сполуку (273мг, 90%) у вигляді масла.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400МГц):  $\delta$  8,19 (d, 2H, J=8,8Гц), 7,50 (d, 2H, J=8,8Гц), 6,23 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

d) 1-[4-(4-Аміно-феніл)-піперидин-1-іл]-етанон



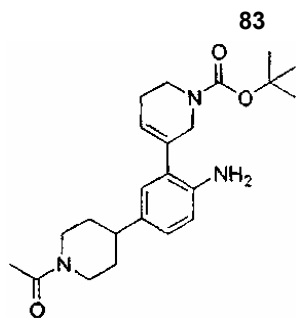
Розчин трет-бутилового ефіру 4-(4-нітро-феніл)-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти (який був одержаний на попередній стадії, 304мг, 1,00ммоль) в суміші 1:1  $\text{DCM/TFA}$  (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3год та концентрували. Залишок сушили у вакуумі протягом ночі, поміщали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) та охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . До цього розчину по краплям додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (280мкл, 2ммоль), потім додавали оцтовий ангідрид (102мкл, 1ммоль). Одержану суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 1год та залишали нагріватися до кімнатної температури. Реакційну суміш промивали сольовим розчином, та органічний шар відокремлювали, сушили та концентрували. Одержаний продукт відновлювали, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (143мг, 65%), використовуючи методику, подібну Прикладу 4, стадія (d)  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400МГц):  $\delta$  6,97 (d, 2H, J=8,4Гц), 6,64 (d, 2H, J=8,4Гц), 4,75 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,13 (m, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,57 (m, 2H).

e) 1-[4-(4-Аміно-3-бром-феніл)-піперидин-1-іл]-етанон



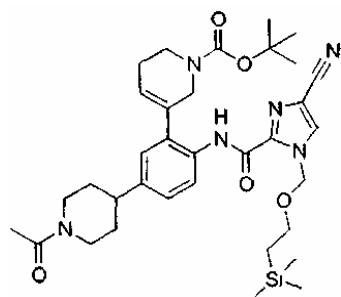
Розчин 1-[4-(4-аміно-феніл)-піперидин-1-іл]-етанону (який був одержаний на попередній стадії, 0,36г, 1,66ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  та обробляли  $\text{NBS}$  (0,28г, 1,58ммоль) у формі суспензії в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4мл). Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури та перемішували протягом 30хв. Реакційну суміш розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$  та концентрували у вакуумі. Неочищену речовину безпосередньо використовували в наступній реакції PX-MC (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$  297,1 (M+H), знайдено 297,1.

f) трет-Бутиловий ефір 5-[5-(1-ацетил-піперидин-4-іл)-2-аміно-феніл]-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти



Розчин трет-бутилового ефіру 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти (який був одержаний в Прикладі 46, стадія (b), 0,62г, 2,02ммоль) та 1-[4-(4-аміно-3-бром-феніл)-піперидин-1-іл]-етанону (який був одержаний на попередній стадії, 0,20г, 0,67ммоль) в толуолі:EtOH (2:1, 9мл) обробляли 2,0М водним  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,7мл, 5,38ммоль) та дегазували обробкою ультразвуком під Ar. Суміш нагрівали до  $80^\circ\text{C}$ . обробляли  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (54мг, 0,05ммоль) та перемішували при  $80^\circ\text{C}$  протягом 4,5год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc та промивали насиченим водним  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$  та концентрували у вакуумі, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,25г, 93%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Розрах. для  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$  422,2 (M+Na), знайдено 422,0.

г) трет-Бутиловий ефір 5-(5-(1-ацетил-піперидин-4-іл)-2-[[4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол-2-карбоніл]-аміно]-феніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти



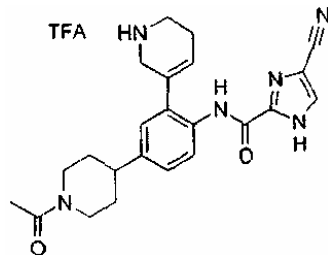
Розчин трет-бутилового ефіру 5-[5-(1-ацетил-піперидин-4-іл)-2-аміно-феніл]-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти (який був одержаний на попередній стадії, 0,25г, 0,63ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обробляли  $\text{RuBr}_2\text{P}$  (0,44г, 0,94ммоль) та калієвою сіллю 4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти, (який був одержаний в Прикладі 3, стадія (d), 0,21г, 0,69ммоль). Одержану суспензію охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  та обробляли DIEA (0,33мл, 1,88ммоль). Льодяну баню видаляли та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18год. Реакційну суміш розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$  та концентрували у вакуумі. Хроматографією на силікагелі (25-45% EtOAc в гексанах, потім 100% EtOAc) одержували зазначену у заголовку сполуку (399мг, 98%) у вигляді білої твердої речовини. РХ-

88648

84

МС (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$  649,4 (M+H), знайдено 649,9.

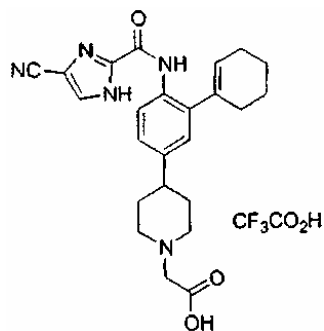
h) [4-(1-Ацетил-піперидин-4-іл)-2-(1,2,5,6-тетрагідро-піридин-3-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



Розчин трет-бутилового ефіру 5-(5-(1-ацетил-піперидин-4-іл)-2-[[4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол-2-карбоніл]-аміно]-феніл)-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти (який був одержаний на попередній стадії, 0,40г, 0,61ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл) та EtOH (0,4мл) обробляли TFA (3мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5год. Розчинники випарювали у вакуумі та залишок негайно поміщали в EtOH (25мл) та утримували при  $5^\circ\text{C}$  протягом 11год. Розчин концентрували у вакуумі, та залишок поміщали в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл) та EtOH (0,4мл). потім обробляли TFA (6мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год, та розчинники випарювали у вакуумі. За допомогою обернено-фазової ВЕРХ (колона C-18) (від 10% до 80% ацетонітрилу у воді з 0,1% TFA протягом 30хв) одержували зазначену у заголовку сполуку (56,9мг, 22%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400МГц):  $\delta$  8,06 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,32 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,22 (s, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 4,74-4,64 (m, 2H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,50-3,37 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,98-1,84 (m, 2H), 1,78-1,54 (m, 2H). РХ-МС (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$  419,2 (M+H), знайдено 419,2.

Приклад 47

(4-[4-[[4-Ціано-1Н-імідазол-2-карбоніл]-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл]-піперидин-1-іл)-оцтової кислоти сіль трифтороцтової кислоти

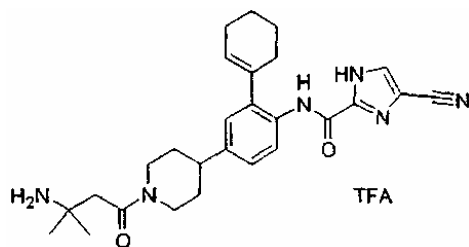


В колбу поміщали (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти сіль TFA (33мг, 0,067ммоль)

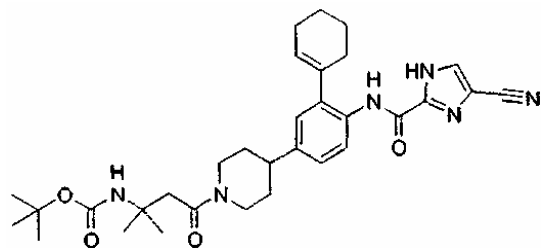
(яка була одержана в Прикладі 14, стадія (b)), трет-бутил бромацетат (10мкл, 0,067ммоль),  $\text{NEt}_3$  (20мкл, 0,135ммоль) та 0,25мл DCM та перемішували протягом 10год при 25°C. Реакційну суміш завантажували на 5-г SPE картридж і силікагель та 23мг (70%) трет-бутиловий ефір (4-{4-[(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл}-піперидин-1-іл)-оцтової кислоти елюювали 25% EtOAc/DCM. Цю сполуку розчиняли в 1мл DCM та додавали 20мкл EtOH і 1мл TFA та реакційну суміш перемішували протягом 3год при 25°C. Зазначену у заголовку сполуку очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (С18), елюючи 30-50%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в 0,1% TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  протягом 12хв, одержуючи 10мг (40%) білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,16 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,29 (m, 4H), 2,10 (m, 4H), 1,82 (m, 4H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах для  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ , 434,2 (M+H), знайдено 434,2.

#### Приклад 48

{4-[1-(3-Аміно-3-метил-бутирил)-піперидин-4-іл]-2-циклогекс-1-еніл-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



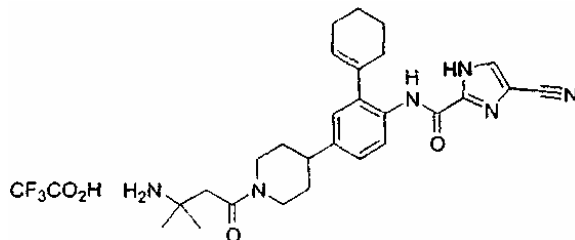
а) трет-Бутиловий ефір [3-(4-{4-[(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл}-піперидин-1-іл)-1,1-диметил-3-оксо-пропіл]-карбамінової кислоти



До суміші (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти солі трифтороцтової кислоти (яка була одержана в Прикладі 14, стадія (b), 40,0мг, 0,0818ммоль), 3-трет-бутоксикарбоніламіно-3-метил-бутанової кислоти [J Med Chem., 34(2), 633-642, (1991), 21,4мг, 0,0981ммоль] та  $\text{PyBrOP}$  (55,0мг, 0,0981ммоль) в дихлоретані (2мл) додавали DIEA (43мкл, 0,25ммоль) та одержану суміш перемішували при RT протягом 1 дня під  $\text{Ar}$ . Суміш розбавляли EtOAc (30мл) та промивали  $\text{H}_2\text{O}$  (2x10мл), сольовим розчином (10мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії (силікагель, 10-40% EtOAc/гексан), одержуючи 33,0мг

(70%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах для  $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_4$ , 575,3 (M+H), знайдено 574,8.

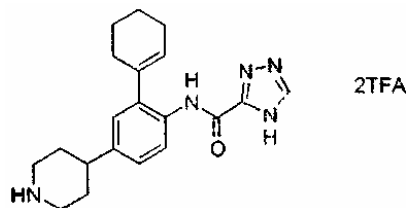
б) {4-[1-(3-Аміно-3-метил-бутирил)-піперидин-4-іл]-2-циклогекс-1-еніл-феніл}-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



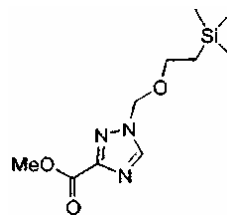
До розчину трет-бутилового ефіру [3-(4-{4-[(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл}-піперидин-1-іл)-1,1-диметил-3-оксо-пропіл]-карбамінової кислоти (33,0мг, 0,0574ммоль) (який був одержаний на попередній стадії) в 3мл DCM та 0,10мл EtOH при 0°C додавали 1,0мл TFA, суміш нагрівали до RT та перемішували протягом 3год. Реакційну суміш розбавляли 3мл n-PrOH та потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії (силікагель, 3-8% MeOH/DCM), одержуючи 33,5мг (99%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,3 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,57 (br s, 3H), 8,26 (d, 1H, J=8,6Гц), 7,69 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H, J=8,6, 1,7Гц), 6,98 (d, 1H, J=1,7Гц), 5,78 (m, 1H), 4,67 (br d, 1H, J=13,4Гц), 3,88 (br d, 1H, J=13,4Гц), 3,10 (m, 1H), 2,55-2,85 (m, 4H), 2,23 (m, 4H), 1,72-2,01 (m, 8H), 1,50 (s, 6H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2$ , 475,3 (M+H), знайдено 475,1.

#### Приклад 49

(2-Циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4H-[1,2,4]-триазол-3-карбонової кислоти сіль біс трифтороцтової кислоти

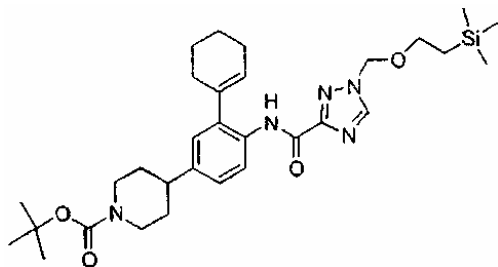


а) Метильовий ефір 1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-[1,2,4]-триазол-3-карбонової кислоти



До суспензії NaH (60% дисперсії) (200мг, 5,00ммоль) в DMF (5мл) при 0°C по краплям додавали розчин метил-1H-1,2,4-триазолкарбоксилату (635мг, 5,00ммоль) в DMF (5мл). Одержану суспензію перемішували при тій же температурі протягом 30хв та обробляли SEMC1 (0,90мл, 5,0ммоль). Одержаний розчин перемішували при RT протягом 30хв та виливали на лід. Продукт екстрагували ефіром (3x20мл). Ефірні шари об'єднували, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок хроматографували на силікагелі (10% EtOAc/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (530мг, 41%). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si, 258,1 (M+H), знайдено 258,2.

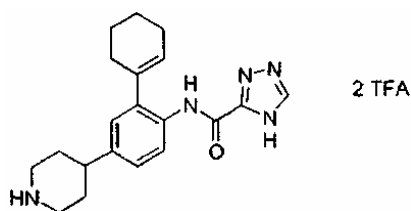
б) трет-Бутиловий ефір 4-(3-циклогекс-1-еніл-4-[[1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-[1,2,4]-триазол-3-карбоніл]-аміно]-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину метилового ефіру 1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-[1,2,4]-триазол-3-карбонової кислоти (який був одержаний на попередній стадії, 257мг, 1,00ммоль) в EtOH (2мл), додавали 2N KOH (0,5мл, 1ммоль). Одержаний розчин перемішували при RT протягом 20хв та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок суспендували в ефірі (10мл) та обробляли ультразвуком протягом 5хв. Ефір потім видаляли у вакуумі та отриманий залишок сушили протягом 4год, одержуючи калієву сіль 1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-[1,2,4]-триазол-3-карбонової кислоти (273мг, 97%), яку безпосередньо використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

Суміш калієвої солі 1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-[1,2,4]-триазол-3-карбонової кислоти (яка була одержана вище, 28мг, 0,10ммоль), DIEA (34мкл, 0,20ммоль), трет-бутилового ефіру 4-(4-аміно-3-циклогекс-1-еніл-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти (який був одержаний в Прикладі 14, стадія (b), 35,6мг, 0,100ммоль) та RuBrO<sub>4</sub> (69,9мг, 0,150ммоль) в DCM (2мл) перемішували при RT протягом 12год. Реакційну суміш розбавляли DCM (5мл) та промивали насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> (10мл) та водою (10мл). Органічний шар відокремлювали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували у вакуумі. Продукт хроматографували на силікагелі (20-40% EtOAc/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (31,9мг, 55%). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Si, 481,2 (M-BOC+2H), знайдено. 481,2.

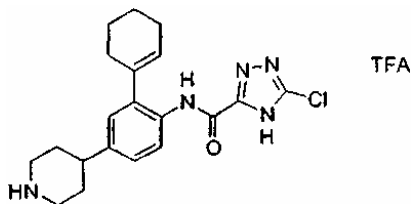
с) (2-Циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 4H-[1,2,4]-триазол-3-карбонової кислоти сіль біс трифтороцтової кислоти



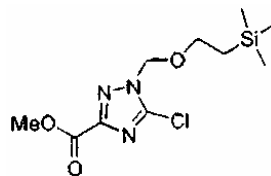
До розчину трет-бутилового ефіру 4-(3-циклогекс-1-еніл-4-[[1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-[1,2,4]-триазол-3-карбоніл]-аміно]-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти (який був одержаний на попередній стадії, 81,9мг, 0,140ммоль) в DCM (0,4мл) та EtOH (13мкл) додавали TFA (0,13мл). Одержаний розчин перемішували при RT протягом 3год та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок сушили під вакуумом протягом 1год, суспендували в ефірі (10мл) та обробляли ультразвуком протягом 5хв. Одержану тверду речовину збирали вакуумним фільтруванням, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (56мг, 68%). <sup>1</sup>H - ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; 400МГц): δ 8,53 (br s, 1H), 8,20 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,21 (dd, 1H, J=8,4, 2,1Гц), 7,11 (d, 1H, J=2,1Гц), 5,83 (br s, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,28 (m, 4H), 2,14 (m, 2H) та 1,95-1,75 (m, 6H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O, 352,4 (M+H), знайдено 352,2.

Приклад 50

(2-Циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-амід 5-хлор-4H-[1,2,4]-триазол-3-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



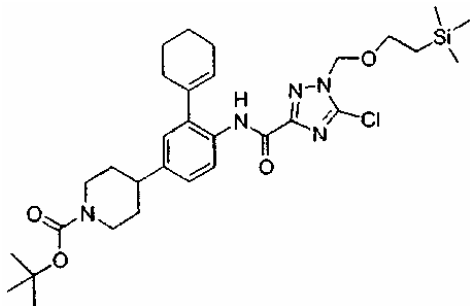
а) Метильний ефір 5-хлор-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-[1,2,4]-триазол-3-карбонової кислоти



До суспензії NaH (60% дисперсії, 53,9мг, 1,34ммоль) в DMF (5мл) при 0°C, по краплям додавали розчин метилового ефіру 5-хлор-1H-[1,2,4]-триазол-3-карбонової кислоти [Bull. Pharm. ScL, 20(1): 47-61, (1997), 218мг, 1,35ммоль] в DMF (10мл). Одержану суспензію перемішували при тій же температурі протягом 30хв та потім обробляли SEMC1 (0,24мл, 1,4ммоль). Одержаний розчин перемішували при RT протягом 30хв та виливали на лід. Суміш екстрагували ефіром (3x20мл) та ефірні шари об'єднували, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок хрома-

тографували на силікагелі (10% EtOAc/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (227мг, 58%). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{10}H_{18}ClN_3O_3Si$ , 292,0 та 294,0 (M+H), знайдено 291,5 та 293,6.

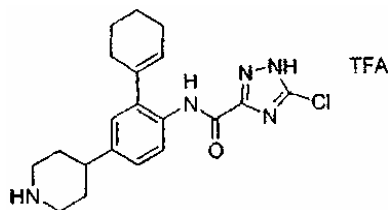
b) трет-Бутиловий ефір 4-(4-[[5-хлор-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-[1,2,4]-триазол-3-карбоніл]-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину метилового ефіру 4-(4-[[5-хлор-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-[1,2,4]триазол-3-карбонілової кислоти (який був одержаний на попередній стадії, 227мг, 0,780ммоль) в EtOH (2мл) додавали 2N KOH (0,4мл, 0,8ммоль). Одержаний розчин перемішували при RT протягом 20хв та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок суспендували в ефірі (10мл) та обробляли ультразвуком протягом 5хв. Ефір потім видаляли та одержаний залишок сушили у вакуумі протягом 4год, одержуючи калієву сіль 4-(4-[[5-хлор-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-[1,2,4]триазол-3-карбонілової кислоти (223мг, 91%), яку безпосередньо використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

Суміш калієвої солі 4-(4-[[5-хлор-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-[1,2,4]триазол-3-карбонілової кислоти (яка була одержана вище, 35мг, 0,10ммоль), DIEA (34 (J.L. 0,10ммоль), трет-бутилового ефіру 4-(4-аміно-3-циклогекс-1-еніл-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти (який був одержаний в Прикладі 14, стадія (b), 35,6мг, 0,100ммоль) та PyBroP (69,9мг, 0,150ммоль) в DCM (2мл) перемішували при RT протягом 12год. Реакційну суміш розбавляли DCM (5мл) та промивали насиченим водним  $NaHCO_3$  (10мл) та водою (10мл). Органічний шар відокремлювали, сушили ( $Na_2SO_4$ ) та концентрували у вакуумі. Продукт хроматографували на силікагелі (20-40% EtOAc/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (52мг, 85%).  $^1H$  - ЯМР ( $CDCl_3$ ; 400МГц):  $\delta$  9,60 (s, 1H), 8,29 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,18 (dd, 1H, J=8,4, 2,2Гц), 7,13 (d, 1H, J=2,2Гц), 5,99 (s, 2H), 5,84 (br s, 1H), 4,18-4,25 (m, 2H), 3,72-3,76 (m, 2H), 2,58-2,67 (m, 2H), 2,51-2,64 (m, 1H), 2,18-2,33 (m, 4H), 1,78-1,92 (m, 6H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 0,93-0,98 (m, 2H), 0,10 (s, 9H).

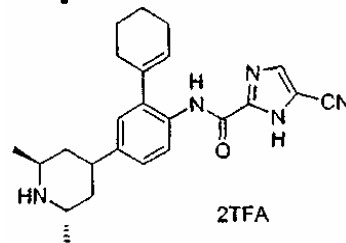
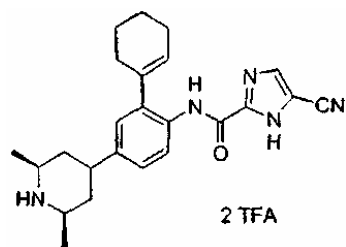
c) (2-Циклогекс-1-еніл-4-іл-феніл)-амід 5-хлор-1H-[1,2,4]-триазол-3-карбонілової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



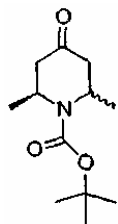
До розчину трет-бутилового ефіру 4-(4-[[5-хлор-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-[1,2,4]триазол-3-карбонілової кислоти (який був одержаний на попередній стадії, 63,3мг, 0,102ммоль) в DCM (0,5мл) та EtOH (11мл) додавали TFA (0,1мл). Після перемішування одержаної суміші при RT протягом 12год, додавали 0,1мл TFA. Реакційну суміш перемішували протягом додаткових 5год при RT, розчинники випарювали та зазначену у заголовку сполуку очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (C18), елюючи 20-70%  $CH_3CN$  в 0,1% TFA/ $H_2O$  протягом 20хв, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (30мг, 58%).  $^1H$  - ЯМР ( $CD_3OD$ ; 400МГц):  $\delta$  8,14 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,20 (dd, 1H, J=8,4, 2,1Гц), 7,13 (d, 1H, J=2,1Гц), 5,82 (br s, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,28 (m, 4H), 2,14 (m, 2H) та 1,95-1,75 (m, 6H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{20}H_{24}ClN_5O$ , 386,1 та 388,1 (M+H), знайдено 386,2 та 388,1.

Приклад 51

[2-Циклогекс-1-еніл-4-(цис-2,6-диметил-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль біс трифтороцтової кислоти та [2-циклогекс-1-еніл-4-(транс-2,6-диметил-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль біс трифтороцтової кислоти

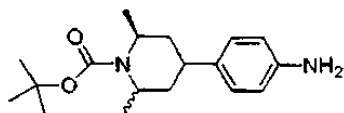


a) трет-Бутиловий ефір цис/транс 2,6-диметил-4-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти



Розчин цис/транс-2,6-диметилпіперидинону [Coll. Czech. Chem. Commun.: 31(11), 4432-41, (1966), 4432-41, (1966), 1,27г, 10,0ммоль] в ефірі (100мл) обробляли водним 1N NaOH (11мл, 11ммоль) та  $(\text{BOC})_2\text{O}$  (2,18г, 10,0ммоль). Одержану суміш перемішували при RT протягом 48год. Ефірний шар відокремлювали, сушили та концентрували. Залишок хроматографували на силікагелі (10% EtOAc-гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1, 10г, 50%): PX-MC (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ , 128,1 (M-BOC+2H), знайдено 128,1.

б) трет-Бутиловий ефір 4-(4-аміно-феніл)-цис/транс 2,6-диметил-піперидин-1-карбонової кислоти



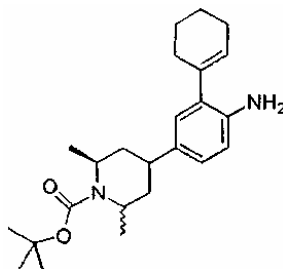
Розчин цис/транс N-Бос-2,6-диметилпіперидинону (який був одержаний на попередній стадії, 1,14г, 5,00ммоль) в THF (20мл) охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  та обробляли LDA (1,5M розчин в циклогексані. THF та етилбензолі, 4,4мл, 6,5ммоль) під Ar. Одержану суміш перемішували при тій же температурі протягом 30хв та обробляли N-фенілтрифторметансульфонімідом (2,34г, 6,55ммоль) в THF (20мл). Реакційну суміш перемішували протягом інших 30хв та залишали нагріватися до RT. Через 30хв при RT реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок поміщали в ефір (20мл) та промивали холодною водою (2x10мл). Ефірний шар сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували, одержуючи трет-бутиловий ефір цис/транс-2,6-диметил-4-трифторметансульфонілокси-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти (890мг, 49%), який безпосередньо використовували на наступній стадії.

Зазначену у заголовку сполуку потім одержували сполученням Сузукі відповідно до методики Прикладу 35, стадія (b), використовуючи 4-амінофенілборонову кислоту (219мг, 1,00ммоль) та трет-бутиловий ефір цис/транс-2,6-диметил-4-трифторметансульфонілокси-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти (який був одержаний вище, 321мг, 1,00ммоль). За допомогою хроматографії на силікагелі (10-20% EtOAc/гексани) одержували трет-бутиловий ефір 4-(4-аміно-феніл)-2,6-диметил-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кис-

лоти (172мг, 57%): Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ , 303,2 (M+H) знайдено 303,1.

Розчин трет-бутилового ефіру 4-(4-аміно-феніл)-2,6-диметил-3,6-дигідро-2Н-піридин-1-карбонової кислоти (який був одержаний вище, 380мг, 1,25ммоль) в MeOH (10мл) гідрогенізували понад 10% Pd/C (190мг) при 20фунт/дюйм<sup>2</sup> протягом 1год. Розчин фільтрували через подушку целіту та концентрували, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (360мг, 94%). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ , 305,2 (M+H), знайдено 305,6.

с) трет-Бутиловий ефір 4-(4-аміно-3-циклогексан-1-еніл-феніл)-цис/транс 2,6-диметил-піперидин-1-карбонової кислоти

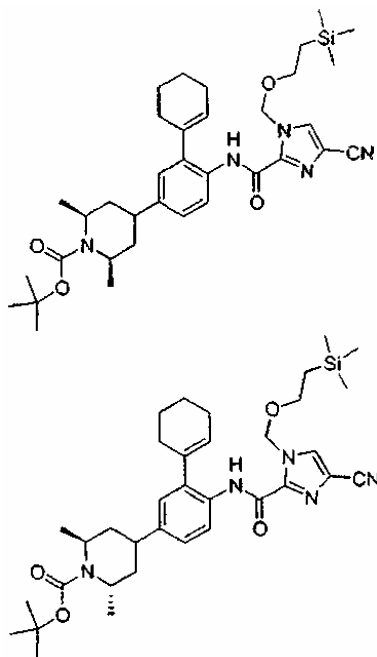


До розчину трет-бутилового ефіру 4-(4-аміно-феніл)-2,6-диметил-піперидин-1-карбонової кислоти (який був одержаний на попередній стадії, 334мг, 1,09ммоль) в DCM (10мл) додавали NBS (195мг, 1,09ммоль) та реакційну суміш перемішували при RT протягом 12год. Реакційну суміш розбавляли DCM (10мл) та промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) та водою (10мл). Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували у вакуумі, одержуючи трет-бутиловий ефір 4-(4-аміно-3-бром-феніл)-цис/транс-2,6-диметил-піперидин-1-карбонової кислоти (367мг, 87%). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_2$ , 327,0 та 329,0 (M-t-Bu+H), знайдено 327,0 та 328,9.

Зазначену у заголовку сполуку потім одержували сполученням Сузукі за допомогою методики Прикладу 12, стадія (d), використовуючи циклогексан-1-енілборонову кислоту (157мг, 1,25ммоль) та трет-бутиловий ефір 4-(4-аміно-3-бром-феніл)-2,6-диметил-піперидин-1-карбонової кислоти (який був одержаний вище, 382мг, 1,00ммоль) та хроматографували на силікагелі (20% EtOAc/гексани), одержуючи 254мг (66%). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$ , 384,2 (M+H), знайдено 385,1.

д) трет-Бутиловий ефір 4-(4-[[4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол-2-карбоніл]-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл)-цис-2,6-диметил-піперидин-1-карбонової кислоти та трет-бутиловий ефір 4-(4-[[4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-імідазол-2-карбоніл]-аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл)-транс-2,6-диметил-піперидин-1-карбонової кислоти

93



Суміш калієвої солі 4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (яка була одержана в Прикладі 3, стадія (d), 384мг, 1,00ммоль), DIEA (0,34мл, 2,0ммоль), трет-бутилового ефіру 4-(4-аміно-3-циклогекс-1-еніл-феніл)-2,6-диметил-піперидин-1-карбонової кислоти (який був одержаний на попередній стадії, 384мг, 1,00ммоль) та PyBrOP (699мг, 1,50ммоль) в DCM (20мл) перемішували при RT протягом 12год. Реакційну суміш розбавляли DCM (10мл) та промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$  (10мл) та водою (10мл). Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували у вакуумі, одержуючи суміш двох зазначених вище у заголовку сполук (321мг, 50,7%). Суміш хроматографували на силікагелі (10-20% EtOAc/гексан), одержуючи індивідуальні зазначені у заголовку сполуки.

трет-Бутиловий ефір 4-(4-([4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл]-аміно)-3-циклогекс-1-еніл-феніл)-транс-2,6-диметил-піперидин-1-карбонової кислоти (31мг). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{CN}_5\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_4\text{Si}$ , 634,3 (M+H), знайдено 634,1.

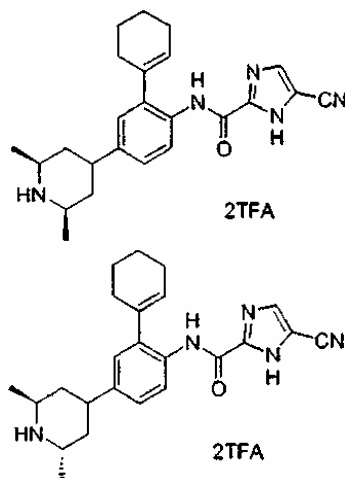
трет-Бутиловий ефір 4-(4-([4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл]-аміно)-3-циклогекс-1-еніл-феніл)-цис-2,6-диметил-піперидин-1-карбонової кислоти, забруднений 10% трет-бутилового ефіру 4-(4-([4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл]-аміно)-3-циклогекс-1-еніл-феніл)-транс-2,6-диметил-піперидин-1-карбонової кислоти (290мг). Розрах. для  $\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_4\text{Si}$ , 634,3 (M+H), знайдено 634,1.

е) [2-Циклогекс-1-еніл-4-(цис-2,6-диметил-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль біс трифтороцтової кисло-

88648

94

ти та [2-циклогекс-1-еніл-4-(транс-2,6-диметил-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль біс трифтороцтової кислоти



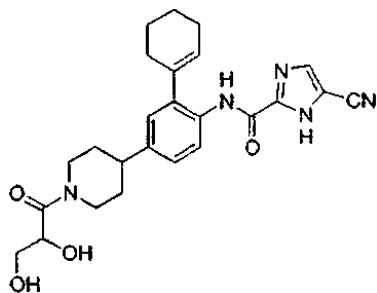
Зазначені у заголовку сполуки одержували з 290мг (0,457ммоль) трет-бутилового ефіру 4-(4-([4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл]-аміно)-3-циклогекс-1-еніл-феніл)-цис-2,6-диметил-піперидин-1-карбонової кислоти та 31мг (0,048ммоль) трет-бутилового ефіру 4-(4-([4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл]-аміно)-3-циклогекс-1-еніл-феніл)-транс-2,6-диметил-піперидин-1-карбонової кислоти відповідно до методики, наведеної в Прикладі 14, стадія (b).

[2-Циклогекс-1-еніл-4-(цис-2,6-диметил-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль біс трифтороцтової кислоти (93мг, 32%):  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400МГц):  $\delta$  8,17 (d, 1H, J=8,4Гц), 8,03 (s, 1H), 7,22 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,11 (s, 1H), 5,72 (br s, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,22 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 1,75-1,92 (m, 4H), 1,56 (m, 3H), 1,37 (m, 6H). Мас-спектр, ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$ , 404,2 (M+H), знайдено 404,2.

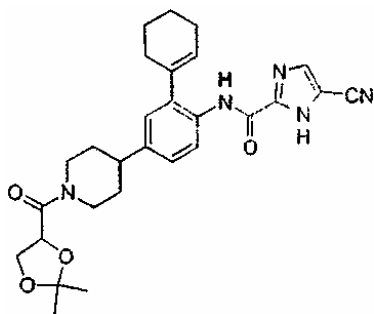
[2-Циклогекс-1-еніл-4-(транс-2,6-диметил-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль біс трифтороцтової кислоти (17,3мг, 56%).  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 400МГц):  $\delta$  13,9 (br s, 1H), 10,3 (br s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,41 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,75 (brs, 1H), 7,26 (dd, 1H, J=8,4, 2,0Гц), 7,15 (d, 1H, J=2Гц), 5,92 (br s, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,1-3,3 (m, 4H), 2,25-2,42 (m, 6H), 2,05-1,78 (m, 6H), 1,62 (d, 3H, J=7,1Гц), 1,43 (d, 3H, J=6,3Гц). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$ , 404,2 (M+H), знайдено 404,2.

Приклад 52

{2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(R)-(+)-(2,3-дигідрокси-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



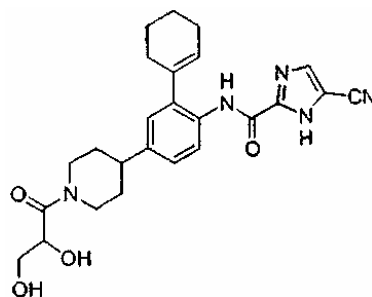
а) {2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(R)-(+)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбоніл]-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



До розчину метил (R)-(+)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбоксилату (0,16мл, 1,0ммоль) в MeOH (2мл) додавали 2N KOH (0,5мл, 1ммоль). Одержаний розчин перемішували при RT протягом 20хв та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок суспендували в ефірі (10мл) та обробляли ультразвуком протягом 5хв. Ефір потім видаляли та одержаний залишок сушили у вакуумі протягом 4год, одержуючи калієву сіль (R)-(+)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбонової кислоти (173мг, 94%), яку безпосередньо використовували на наступній стадії без очищення.

До розчину (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл)-феніл)-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти солі трифтороцтової кислоти (яка була одержана в Прикладі 14, стадія (b), 40мг, 0,08ммоль) в DCM (1,5мл) додавали суміш калієвої солі (R)-(+)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбонової кислоти (яка була одержана вище, 18мг, 0,090ммоль), EDCI (18,8мг, 0,0900ммоль), HOBT (13,2мг, 0,0900ммоль) та DIEA (42мкл, 0,24ммоль). Одержану суміш перемішували при RT протягом 6год. Додавали воду (10мл) та шар DCM відокремлювали, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували. Отриманий залишок хроматографували на силікагелі (2% MeOH/DCM), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (47мг, 97%). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4$ , 504,2 (M+H), знайдено 503,9.

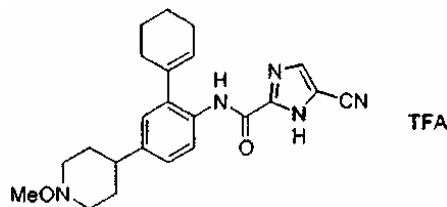
б) {2-Циклогекс-1-еніл-4-[1-(R)-(+)-(2,3-дигідрокси-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-феніл}-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



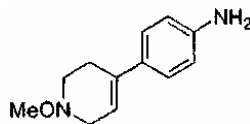
До розчину {2-циклогекс-1-еніл-4-[1-(R)-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбоніл)-піперидин-4-іл]-феніл}-аміду 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (який був одержаний на попередній стадії, 45мг, 0,090ммоль) в MeOH (1мл) додавали 2N водну HCl (2мл). Одержану суміш перемішували при RT протягом 12год. Розчинники видаляли у вакуумі та одержаний залишок сушили протягом 4год. Додавали ефір (10мл) та обробляли ультразвуком протягом 5хв. Ефір видаляли у вакуумі та залишок сушили протягом 12год, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (21,3мг, 52%).  $^1\text{H}$  - ЯМР (DMSO; 400МГц):  $\delta$  14,1 (brs, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,18 (dd, 1H, J=8,4, 2,1Гц), 7,13 (d, 1H, J=2,1Гц), 5,72 (br s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,12-2,24 (m, 4H), 1,31-1,38 (m, 10H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$ , 464,2 (M+H). знайдено 464,1.

#### Приклад 53

[2-Циклогекс-1-еніл-4-(1-метокси-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



а) 4-(1-Метокси-1,2,3,6-тетрагідро-піридин-4-іл)-феніламін

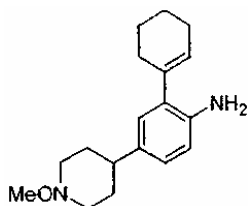


Розчин N-метоксипіперидинону [J. Org. Chem., 26, 1867, (1961), 650мг, 5,00ммоль] в THF (20мл)] охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  та обробляли LDA (1,5М розчин в циклогексані, THF та етилбензолі, 4,3мл, 6,4ммоль) під Ar. Одержану суміш перемішували при такій же температурі протягом 30хв та обробляли N-фенілтрифторметансульфонідом (2,3г, 6,4ммоль) в THF (20мл). Реакційну суміш перемішували протягом інших 30хв та залишали нагріватися до RT. Через 30хв при RT реакційну суміш концентрували у вакуумі та отриманий залишок поміщали в EtOAc (20мл) та промивали холодною водою (2x10мл). Шар EtOAc сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та

концентрували, одержуючи 1-метокси-1,2,3,6-тетрагідро-піридин-4-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти (980мг, 71%) у вигляді білої піни, яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

Зазначену у заголовку сполуку потім одержували сполученням Сузукі за допомогою методики Прикладу 35, стадія (b), використовуючи 4-амінофенілборонову кислоту (219мг, 1,00ммоль) та 1-метокси-1,2,3,6-тетрагідро-піридин-4-іловий ефір трифторметансульфонової кислоти (який був одержаний вище, 261мг, 1,00ммоль). За допомогою хроматографії на силікагелі (20-50% EtOAc/гексани) одержували 60мг (29%). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{12}H_{16}N_2O$ , 205,1 (M+H), знайдено 205,2.

b) 2-Циклогекс-1-еніл-4-(1-метокси-піперидин-4-іл)-феніламін

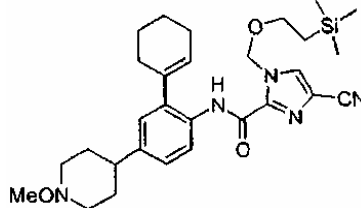


Розчин 4-(1-метокси-1,2,3,6-тетрагідро-піридин-4-іл)-феніламіну (який був одержаний на попередній стадії) (40,8мг, 0,200ммоль) в MeOH (5мл) гідрогенізували понад 10% Pd/C (20,4мг) при 20фунт/дюйм<sup>2</sup> протягом 1год. Розчин фільтрували через подушку целіту та концентрували, одержуючи 4-(1-метокси-піперидин-4-іл)-феніламін (38мг, 92%), який безпосередньо використовували на наступній стадії без очищення.

До розчину 4-(1-метокси-піперидин-4-іл)-феніламіну (який був одержаний вище, 42мг, 0,20ммоль) в DCM (2мл) додавали NBS (36,2мг, 0,20ммоль) та реакційну суміш перемішували при RT протягом 12год. Реакційну суміш розбавляли DCM (10мл) та промивали насиченим водним  $NaHCO_3$  (10мл) та водою (10мл). Органічний шар відокремлювали, сушили ( $Na_2SO_4$ ) та концентрували у вакуумі, одержуючи 2-бром-4-(1-метокси-1,2,3,6-тетрагідро-піридин-4-іл)-феніламін (43мг, 74,5%), який використовували на наступній стадії без очищення.

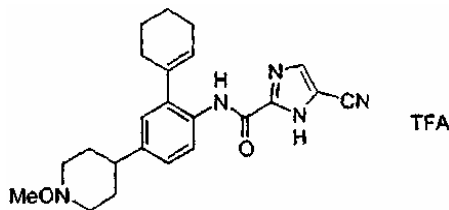
Зазначену у заголовку сполуку потім одержували сполученням Сузукі за допомогою методики Прикладу 12, стадія (d), використовуючи циклогекс-1-енілборонову кислоту (27,9мг, 1,00ммоль) та 2-бром-4-(1-метокси-1,2,3,6-тетрагідро-піридин-4-іл)-феніламін (який був одержаний вище, 44мг, 0,15ммоль) та хроматографували на силікагелі (20-50% EtOAc/гексан), одержуючи 2-циклогекс-1-еніл-4-(1-метокси-піперидин-4-іл)-феніламін (33мг, 74%). Мас-спектр, (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{18}H_{26}N_2O$ , 287,2 (M+H), знайдено 286,8.

c) [2-Циклогекс-1-еніл-4-(1-метокси-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 4-ціано-1-(2-триметилсилант-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



Суміш калієвої солі 4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (яка була одержана в Прикладі 3, стадія (d), 35,6мг, 0,100ммоль), DIEA (0,34 (J.L., 0,20ммоль). 2-циклогекс-1-еніл-4-(1-метокси-піперидин-4-іл)-феніламіну (який був одержаний на попередній стадії, 28,6мг, 0,1ммоль) та PyBroP (69,9мг, 0,150ммоль) в DCM (2мл) перемішували при RT протягом 12год. Реакційну суміш розбавляли DCM (10мл) та промивали насиченим водним  $NaHCO_3$  (10мл) та водою (10мл). Органічний шар відокремлювали, сушили ( $Na_2SO_4$ ) та концентрували у вакуумі. Продукт хроматографували на силікагелі (20-40% EtOAc/гексан), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (26мг, 48%). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{29}H_{41}N_5O_3Si$ , 536,3 (M+H), знайдено 536,2.

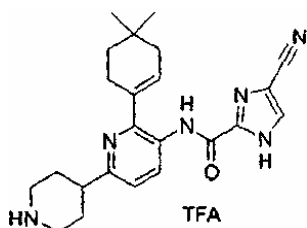
d) [2-Циклогекс-1-еніл-4-(1-метокси-піперидин-4-іл)-феніл]-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



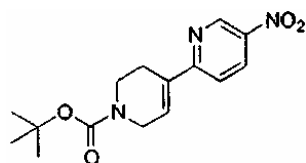
До розчину 2-циклогекс-1-еніл-4-(1-метокси-піперидин-4-іл)-феніламіду 4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти [(який був одержаний на попередній стадії, 31мг, 0,020ммоль) в DCM (0,5мл) та EtOH (11мкл) додавали TFA (0,1мл). Одержаний розчин перемішували при RT протягом 6год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та одержаний залишок сушили протягом 1год, суспендували в ефірі (10мл) та обробляли ультразвуком протягом 5хв. Одержану тверду речовину збирали вакуумним фільтруванням, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (17,3мг, 58%). <sup>1</sup>H - ЯМР (DMSO; 400МГц): δ 9,70 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,14 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,05 (s, 1H), (br s, 1H), 3,30-3,55 (m, 5H), 2,41-2,62 (m, 2H), 2,12-2,19 (m, 4H), 1,60-1,85 (m, 8H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $C_{23}H_{27}N_5O_2$ , 406,2 (M+H), знайдено 406,1.

Приклад 54

[6-(4,4-Диметил-циклогекс-1-еніл)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-5-іл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти

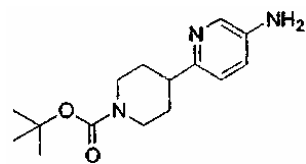


а) трет-Бутиловий ефір 5-нітро-3',6'-дигідро-2'H-[2,4]біпіридиніл-1'-карбонової кислоти



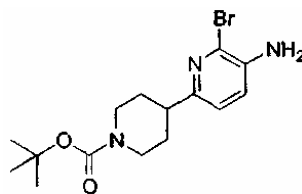
Розчин 202мг (0,994ммоль) 2-бром-5-нітропіридину в 4мл толуолу та 2мл EtOH обробляли 338мг (1,09ммоль) трет-бутиловим ефіром 4-трифторметан-сульфонілокси-3,6-дигідро-2H-піридин-1-карбонової кислоти [Synthesis, 993, (1991)] та 1,49мл (2,981ммоль) 2М водного  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Суміш дегазували обробкою ультразвуком, поміщали під аргоном, обробляли 80,3мг (0,00700ммоль)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  та нагрівали до  $80^\circ\text{C}$  протягом 4год. Суміш розбавляли EtOAc та промивали водою. Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$  та концентрували у вакуумі. Одержаний залишок хроматографували на 50-г Varian MegaBond Elut колонці з силікагелем 10-25% EtOAc-гексан, одержуючи 226мг (75%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини: Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ , 306,1 (M+H), знайдено 305,7.

б) трет-Бутиловий ефір 5-аміно-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4]біпіридиніл-1'-карбонової кислоти



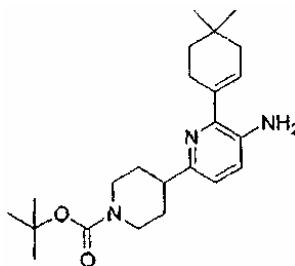
Розчин 226мг (0,740ммоль) трет-бутилового ефіру 5-нітро-3',6'-дигідро-2'H-[2,4]біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (який був одержаний на попередній стадії) в 15мл MeOH обробляли 110мг 10% Pd/C (Degussa type E101-NEW, Aldrich, 50 % на масу води) та 1атм  $\text{H}_2$  при кімнатній температурі протягом 18год. Суміш фільтрували через целіт та осад на фільтрі промивали MeOH. Концентруванням одержували 220мг (107%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвної склоподібної твердої речовини. Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ , 278,2 (M+H), знайдено 278,0.

с) трет-Бутиловий ефір 5-аміно-6-бром-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4]біпіридиніл-1'-карбонової кислоти



Розчин 220мг (0,793ммоль) трет-бутилового ефіру 5-аміно-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4]біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (який був одержаний на попередній стадії) в 10мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обробляли 134мг (0,753ммоль) N-бромсукциніміду при кімнатній температурі протягом 20хв. Суміш розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$  та концентрували у вакуумі. За допомогою хроматографії залишку на 50-г Varian MegaBond Elut колонці з силікагелем 10-35% EtOAc-гексани одержували 209мг (74%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвної склоподібної твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400МГц):  $\delta$  6,97 (d, 1H, J=8,0Гц), 6,91 (d, 1H, J=8,0Гц), 4,28-4,15 (br s, 2H), 4,06-3,90 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,77-2,68 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

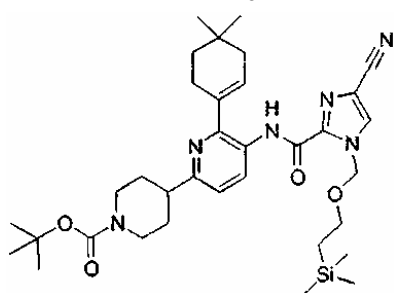
д) трет-Бутиловий ефір 5-аміно-6-(4,4-диметил-циклогекс-1-еніл)-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4]біпіридиніл-1'-карбонової кислоти



Розчин 209мг (0,587ммоль) трет-бутилового ефіру 5-аміно-6-бром-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4]біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (який був одержаний на попередній стадії) в 5мл толуолу та 2,5мл EtOH обробляли 99,3мг (0,645ммоль) 4,4-дициклогекс-1-енілборонової кислоти та 2,34мл (4,69ммоль) 2М водного  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Суміш дегазували обробкою ультразвуком, поміщали під аргон, обробляли 47,4мг (0,0410ммоль)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  та нагрівали до  $80^\circ\text{C}$  протягом 16год. Суміш розбавляли EtOAc та промивали водою. Водний шар екстрагували додатковим EtOAc та об'єднані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$  та концентрували у вакуумі. За допомогою хроматографії залишку на 50-г Varian MegaBond Elut колонці з силікагелем 25% EtOAc-гексани одержували 150мг (66%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої пінистої твердої речовини. Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$ , 386,3 (M+H), знайдено 386,3.

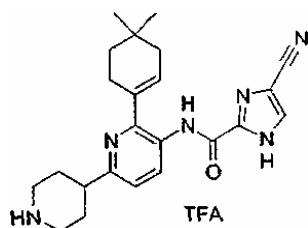
е) трет-Бутиловий ефір 5-[[4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл]-аміно]-6-(4,4-диметил-циклогекс-1-еніл)-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4]біпіридиніл-1'-карбонової кислоти

101



Розчин 150мг (0,389ммоль) трет-бутилового ефіру 5-аміно-6-(4,4-диметил-циклогекс-1-еніл)-3',4',5',6'-тетрагідро-2'-H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (який був одержаний на попередній стадії) в 15мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обробляли 131мг (0,428ммоль) калієвої солі 4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоксилату (який був одержаний в Прикладі 3, стадія (b)), 272мг (0,584ммоль)  $\text{RuBrO}_4$  та 203мкл (1,17ммоль) DIEA при кімнатній температурі протягом 3год. Суміш розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та промивали насиченим водним  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$  та концентрували у вакуумі. За допомогою хроматографії залишку на 50-г Varian MegaBond Elut колонці з силікагелем 50% EtOAc-гексани одержували 215мг (87%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_4\text{Si}$ , 635,4 (M+H), знайдено 635,3.

f) [6-(4,4-Диметил-циклогекс-1-еніл)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-5-іл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



Розчин 215мг (0,339ммоль) трет-бутилового ефіру 5-[[4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл]-аміно]-6-(4,4-диметил-циклогекс-1-еніл)-3',4',5',6'-тетрагідро-2'-H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (який був одержаний на попередній стадії) в 10мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обробляли трьома краплями MeOH та 3мл TFA при кімнатній температурі протягом 4год. Додавали MeOH (10мл) та розчинники випарювали у вакуумі. За допомогою хроматографії залишку на 50-г Van an MegaBond Elut колонці з силікагелем 10% MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  одержували 210мг (97%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400МГц):  $\delta$  8,59 (d, 1H, J=8,4Гц), 8,04 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, J=8,4Гц), 6,02-5,93 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,32-3,03 (m, 3H), 2,54-2,42 (m, 2H), 2,23-2,02 (m, 6H), 1,11 (s, 6H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$ , 405,2 (M+H), знайдено 405,2.

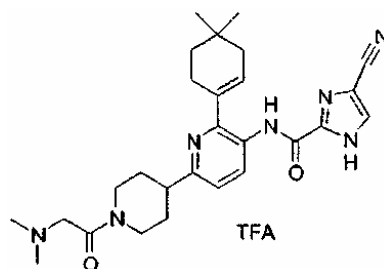
Приклад 55

[1'-(2-диметиламіно-ацетил)-6-(4,4-диметил-циклогекс-1-еніл)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-

88648

102

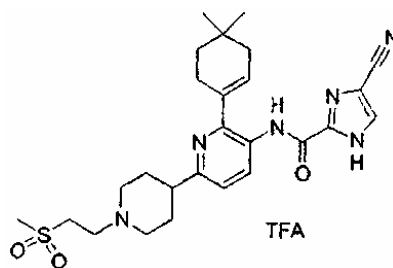
[2,4']біпіридиніл-5-іл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



Суспензію 20,9мг (0,203ммоль) N,N-диметилгліцину в 4мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обробляли 49,8мг (0,197ммоль) біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінового хлориду (BOP-Cl) та 75мкл (0,54ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$  при кімнатній температурі протягом 1год. Суміш потім обробляли 70,0мг (0,135ммоль) трифторацетату [6-(4,4-диметил-циклогекс-1-еніл)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-5-іл]-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (який був одержаний в Прикладі 54, стадія (f)) при кімнатній температурі протягом 18год. Суміш розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та промивали водою. Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$  та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (C18) 10-80%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в 0,1% TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  протягом 30хв, одержуючи 34,9мг (53%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400МГц):  $\delta$  8,38 (d, 1H, J=8,4Гц), 8,05 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J=8,4Гц), 6,05-5,98 (m, 1H), 4,68 (d, 1H, J=15,2Гц), 3,82 (d, 1H, J=15,2Гц), 3,16-3,05 (m, 1H), 3,01-2,94 (m, 6H), 2,52-2,40 (m, 2H), 2,39 (s, 6H), 2,17-2,10 (m, 2H), 2,09-1,87 (m, 2H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,12 (s, 6H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_2$ , 490,3 (M+H), знайдено 490,4.

Приклад 56

[6-(4,4-Диметил-циклогекс-1-еніл)-1'-(2-метансульфоніл-етил)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-5-іл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти

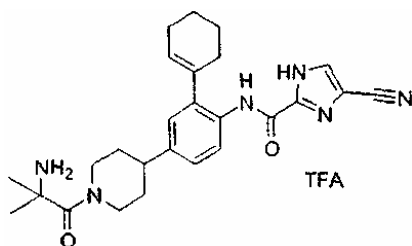


Розчин 70,0мг (0,135ммоль) [6-(4,4-диметил-циклогекс-1-еніл)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-5-іл]-аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (який був одержаний в Прикладі 54, стадія (f)) в 10мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обробляли 32,7мг (0,162ммоль) 2-метансульфоніл-етиловим ефіром метансульфонові кислоти (який був одержаний в Прикладі 40, стадія (a)) та 70,5мкл (0,405ммоль) DIEA при кімнатній температурі протягом 6год. Суміш розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та промивали водою. Органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$  та

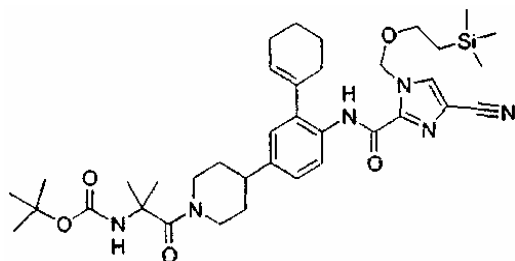
концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою ОФ-ВЕРХ (С18) 20-60% CH<sub>3</sub>CN в 0,1% TFA/H<sub>2</sub>O протягом 30хв, одержуючи 48мг (85%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H - ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; 400МГц): δ 8,65 (d, 1H, J=8,4Гц), 8,05 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, J=8,4Гц), 6,05-5,98 (m, 1H), 3,85-3,66 (m, 6H), 3,29-3,21 (m, 2H), 3,20-3,01 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,53-2,45 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 4H), 2,15-2,10 (m, 2H), 1,62 (t, 2H, J=6,4Гц), 1,11 (s, 6H). Має-спектр (ESI, m/z): Розрах. для C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, 511,2 (M+H), знайдено 511,3.

#### Приклад 57

{4-[1-(2-Аміно-2-метил-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-2-циклогекс-1-еніл-феніл}-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



а) трет-Бутиловий ефір {2-[4-(4-{[4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл]-аміно}-3-циклогекс-1-еніл-феніл)-піперидин-1-іл]-1,1-диметил-2-оксо-етил}-карбамінової кислоти



До розчину трет-бутилового ефіру 4-(4-{[4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл]-аміно}-3-циклогекс-1-еніл-феніл)-піперидин-1-карбонової кислоти (231мг, 0,380ммоль) (який був одержаний в Прикладі 14, стадія (а)) в 2,5мл DCM та 0,4мл EtOH додавали 700мкл TFA та розчин перемішували протягом 3год при 25°C. Реакційну суміш розбавляли 4мл EtOH та потім концентрували, одержуючи за допомогою <sup>1</sup>H-ЯМР та РХ/МС суміш приблизно 2:1 (2-циклогекс-1-еніл-4-піперидин-4-іл-феніл)-аміду 5-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти солі трифтороцтової кислоти до вихідної речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Суміш в 3мл DCM додавали до розчину 2-трет-бутоксикарбонідаміно-2-метил-пропіонової кислоти (53мг, 0,70ммоль), DIEA (122мкл, 0,700ммоль) та PyBrOP (144мг, 0,300ммоль) в 3мл DCM та реакційну суміш перемішували при 25°C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (25мл) та промивали насиченим водним NaHCO<sub>3</sub>

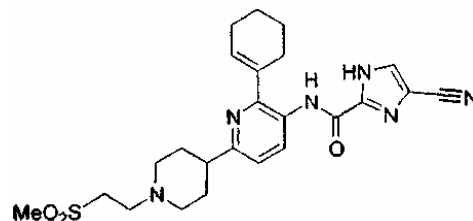
(1х25мл), та сольовим розчином (25мл) і органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та потім концентрували. Очищення залишку за допомогою препаративної ТШХ (50% EtOAc/гексан) одержували 40мг (15%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для C<sub>37</sub>H<sub>55</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>Si, 691,3 (M+H), знайдено 691,1.

б) {4-[1-(2-Аміно-2-метил-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-2-циклогекс-1-еніл-феніл}-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти

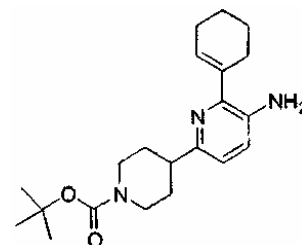
До розчину трет-бутилового ефіру {2-[4-(4-{[4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл]-аміно}-3-циклогекс-1-еніл-феніл)-піперидин-1-іл]-1,1-диметил-2-оксо-етил}-карбамінової кислоти (40мг, 0,050ммоль) в 2мл DCM та 20мкл EtOH додавали 1,5мл TFA. Розчин перемішували протягом 3год при 25°C, розбавляли 2мл EtOH та концентрували у вакуумі. Залишок розтирали в порошок з ефіром, одержуючи 8,4мг (29%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H - ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; 400МГц): δ 8,10 (d, 1H, J=8,4Гц), 8,00 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,07 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,55-4,48 (m, 1H), 3,30 (s, 6H), 2,89-2,87 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 4H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 6H), 1,64-1,61 (m, 2H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 461,2 (M+H), знайдено 461,3.

#### Приклад 58

[6-Циклогекс-1-еніл-1'-(2-метансульфоніл-етил)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-5-іл]-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



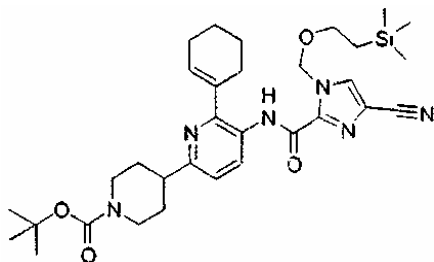
а) трет-Бутиловий ефір 5-аміно-6-циклогекс-1-еніл-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти



До суміші трет-бутилового ефіру 5-аміно-6-бром-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (331мг, 0,93ммоль) (який був одержаний в Прикладі 54, стадія (с)) та циклогексен-1-ілборонової кислоти (141мг, 1,11ммоль) в 5мл EtOH, 10мл толуолу та 5мл 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> додавали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (107мг, 0,0930ммоль) та одержану суміш нагрівали при 80°C протягом 16год. Реакційну суміш розбавляли 100мл ефіру та 100мл

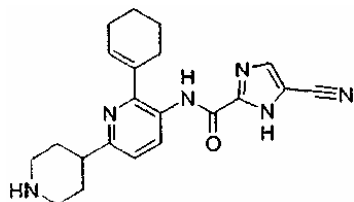
сольового розчину та шари розділяли. Органічний шар сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували у вакуумі. Очищення залишку за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, 30-60% ефір-гексани) одержували 248мг (74%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді світло-коричневого масла. PX-MC (ESI, m/z): Розрах для  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$  (M+H), 358,2, знайдено 358,1.

б) трет-Бутиловий ефір 5-{[4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл]-аміно}-6-циклогекс-1-еніл-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти



До розчину калієвої солі 4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоксилату (296мг, 0,970ммоль) (який був одержаний в Прикладі 3, стадія (d)) в 8мл DCM додавали DIEA (291мкл, 1,72ммоль) та  $\text{PyBrOP}$  (512мг, 1,10ммоль) та реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 15хв. Додавали розчин трет-бутилового ефіру 5-аміно-6-циклогекс-1-еніл-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (233мг, 0,65ммоль) (який був одержаний на попередній стадії) в 4мл DCM та реакційну суміш перемішували протягом ночі при 25°C. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (25мл) та промивали  $\text{NaHCO}_3$  (1x25мл) та сольовим розчином (25мл) та органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і потім концентрували. Залишок очищали за допомогою флеш хроматографії (силікагель, 5% MeOH- $\text{CHCl}_3$ ), одержуючи 167мг (40%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_4\text{Si}$ , 607,3 (M+H), знайдено 607,3.

с) (6-Циклогекс-1-еніл-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-5-іл)-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти сіль трифтороцтової кислоти



Зазначена у заголовку сполука була одержана з трет-бутилового ефіру 5-{[4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл]-аміно}-6-циклогекс-1-еніл-3',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,4']біпіридиніл-1'-карбонової кислоти (167мг, 0,27ммоль), використовуючи методику, подібну Прикладу 14, стадія (b), одержуючи 57мг (43%) зазначеної у заголовку сполуки у ви-

гляді білої твердої речовини. PX-MC (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ , 377,2 (M+H), знайдено 377,2.

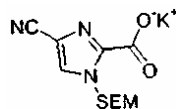
d) [6-Циклогекс-1-еніл-1'-(2-метансульфоніл-етил)-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-5-іл)-амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

До суспензії (6-циклогекс-1-еніл-1',2',3',4',5',6'-гексагідро-[2,4']біпіридиніл-5-іл)-аміду 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти солі трифтороцтової кислоти (57мг, 0,11ммоль) в 5мл DCM додавали DIEA (50,4мкл, 0,290ммоль), потім додавали 30,5мг (0,150ммоль) 2-метансульфоніл-етилового ефіру метансульфонової кислоти (який був одержаний в Прикладі 40, стадія(a)). Реакційну суміш залишали перемішуватися протягом ночі, розбавляли 20мл DCM, промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ , (1x20мл) та сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Очищення за допомогою препаративної ТШХ (силікагель, 40% EtOAc-гексани) одержували 22,3мг (40%) зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  - ЯМР ( $\text{DMSO}$ ; 400МГц):  $\delta$  10,02 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,18 (d, 1H, J=8,4Гц), 5,96 (s, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,02-2,99 (m, 3H), 2,73 (t, 2H, J=2,7Гц), 2,39-2,37 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 4H), 1,85-1,64 (m, 10H). Мас-спектр (ESI, m/z): Розрах. для  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ , 483,2 (M+H), знайдено 483,3.

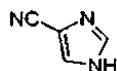
#### Приклад 59

Альтернативний спосіб синтезу проміжної сполуки, описаного в Прикладі 3, описаний нижче.

Калієва сіль 4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



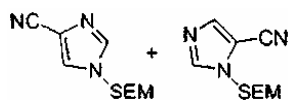
а) 1H-Імідазол-4-карбонітрил



В 22-л чотиригорлу круглодонну колбу, поставлену механічною мішалкою, датчиком температури, конденсатором та лішкою додавання з вводом азоту, поміщали 1H-імідазол-4-карбоксальдегід (Aldrich, 1,10кг, 11,5моль) та піридин (3,0л, 3,0моль) Реакційну колбу охолоджували до 8°C на льодяній бані та повільно порціями додавали гідроклорид гідроксиламіну (871г, 12,5моль), щоб підтримувати внутрішню температуру нижче 30°C. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до температури навколишнього середовища та перемішували протягом 2год при температурі навколишнього середовища. Одержаний густий жовтий розчин нагрівали до 80°C за допомогою кожуха нагрівання та по краплям додавали оцтовий ангідрид (2,04л, 21,6моль) протягом 200хв, підтримуючи температуру нижче 110°C протягом додавання Реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 30хв, після чого її залишали охолоджуватися до температури навколишнього середовища та потім додатково охолоджували на льодяній бані. pH коректували до 8,0 (pH метр) додаванням 25в% NaOH (5,5л), таким чином, щоб внутрішня темпе-

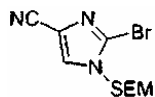
ратура підтримувалася нижче 30°C. Реакційну суміш потім переносили у 22-л ділильну лійку та екстрагували етил ацетатом (6,0л). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (2x4,0л), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували насухо під зниженим тиском при 35°C, одержуючи неочищений продукт у вигляді жовтої напівтвердої речовини. Одержану напівтверду речовину суспендували в толуолі (3,0л) та перемішували протягом 1год, після чого відфільтровували, одержуючи світло-жовту тверду речовину, яку повторно суспендували в толуолі (3,0л) та перемішували протягом 1год. Одержану суспензію фільтрували та осад на фільтрі промивали толуолом (2x500мл), одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді: світло-жовтої твердої речовини (870г, 82%). Спектри  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР узгоджувалися з встановленою структурою.

b) 1-(2-Триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-4-карбонітрил та 3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3H-імідазол-4-карбонітрил



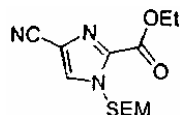
В 22-л чотиригорлу круглдонну колбу, поставлену механічною мішалкою, датчиком температури та лійкою додавання з вводом азоту, поміщали 1H-імідазол-4-карбонітрил (830г, 8,91моль, який був одержаний на попередній стадії), карбонат калію (2,47кг, 17,8моль) та ацетон (6,0л). Починали струшування та суміш охолоджували до 10°C на льодяній бані. Через лійку додавання протягом 210хв додавали SEMC1 (1,50кг, 9,00моль), підтримуючи внутрішню температуру нижче 15°C. Реакційну суміш потім залишали нагріватися до температури навколишнього середовища та перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі (20год). Реакційну суміш потім охолоджували на льодяній бані до 10°C та гасили повільним додаванням води (8,0л) протягом 30хв, підтримуючи внутрішню температуру нижче 30°C. Одержану суміш переміщали в 22-л ділильну лійку та екстрагували етил ацетатом (2x7,0л). Об'єднані органічні шари концентрували під зниженим тиском при 35°C, одержуючи неочищений продукт у вигляді темно-коричневого масла, яке очищали через пробку з силікагелю (16,5x20см, 2,4кг силікагелю), використовуючи 2:1 гептан/етил ацетат (15л) як елюент. Фракції, що містять продукт, об'єднували та концентрували під зниженим тиском при 35°C, одержуючи суміш зазначених у заголовку сполук у вигляді світло-коричневого масла (1785г, 90%). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР узгоджувався з встановленою структурою та вказував на присутність регіоізомерів зі співвідношенням 64:36.

c) 2-Бром-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-4-карбонітрил



В 22-л чотиригорлу круглдонну колбу, поставлену механічною мішалкою, датчиком температури та конденсатором з вводом азоту, поміщали суміш 1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-4-карбонітрилу та 3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3H-імідазол-4-карбонітрилу (600г, 2,69 моль, який був одержаний на попередній стадії) та тетрахлорид вуглецю (1,8л). Починали струшування та суміш нагрівали до 60°C. У цей час декількома порціями протягом 30хв додавали N-бромсукцинімід (502г, 2,82моль), що приводило до виділення тепла до 74°C. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до 60°C та потім перемішували при 60°C протягом 1год. Реакційну суміш залишали повільно охолоджуватися до температури навколишнього середовища та одержану суспензію фільтрували, і фільтрат промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  (4,0л). Органічні речовини пропускали через пробку з силікагелю (8x15см, силікагель, 600г), використовуючи 2:1 гептан/етил ацетат (6 0 л) як елюент. Фракції, що містять продукт (базуючись на аналізі ТШХ) об'єднували та концентрували під зниженим тиском, одержуючи кристалічну світло-жовту тверду речовину, яку потім фільтрували та промивали гептаном (500мл), одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді кристалічної білої твердої речовини (593г, 73%). Спектри  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР узгоджувалися з встановленою структурою та не показували присутності жодного побічного регіоізомеру.

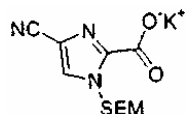
d) Етиловий ефір 4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



В 12-л чотиригорлу кругло донну колбу, поставлену механічною мішалкою, датчиком температури та лійкою додавання з вводом азоту, поміщали 2-бром-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-4-карбонітрил (390г, 1,29 моль, який був одержаний на попередній стадії) та безводний тетрагідрофуран (4,0л). Починали струшування та реакційну суміш охолоджували до -50°C, використовуючи баню з сухим льодом/ацетоном. Хлорид ізопропілмагнію (2,0М в THF, 760мл, 1,52моль) додавали через лійку додавання протягом 30хв, підтримуючи внутрішню температуру нижче -40°C. Реакційну суміш перемішували протягом додаткових 30хв при -43°C, після чого її охолоджували до -78°C. Через лійку додавання протягом 10хв додавали етил хлорформіат (210мл, 2,20моль), підтримуючи внутрішню температуру нижче -60°C. Реакційну суміш перемішували протягом додаткових 40хв при -70°C, на даній стадії баню з сухим льодом/ацетоном видаляли та реакційну суміш залишали нагріватися до температури навколишнього середовища протягом 1,5год. Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані до 0°C та гасили повільним додаванням насиченого розчину хлориду амонію (1,8л) таким чином, щоб внутрішня температура підтримувалася нижче 10°C. Реакційну суміш переносили у 12-л ділильну лійку, розбав-

ляли етил ацетатом (4,0л) та шари відокремлювали. Органічний шар промивали сольовим розчином (2х2,0л) та концентрували під зниженим тиском при 35°C, одержуючи коричневе масло. Неочищене масло розчиняли в дихлорметані (300мл) та очищали за допомогою хроматографії (15х22см, 1,5кг силікагелю, 10:1 4:1 гептан/етил ацетат), одержуючи жовте масло, яке розчиняли в EtOAc (100мл), розбавляли гептаном (2,0л) та утримували в холодильнику протягом 5год. Одержану суспензію фільтрували, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді кристалічної білої твердої речовини (141г, 37%). Спектри  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР узгоджувалися з встановленою структурою.

е) Калієва сіль 4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



В 5-л тригорлу круглодонну колбу, постачену механічною мішалкою, датчиком температури та лійкою додавання з вводом азоту, поміщали 5 (400г, 1,35моль) та етанол (4,0л). Починали струшування та водню баню використовували після того, як всі тверді речовини були розчинені. Через лійку додавання протягом 15хв додавали 6N розчин КОН (214,0мл, 1,29моль), підтримуючи внутрішню температуру нижче 25°C, та реакційну суміш перемішували протягом 5хв при кімнатній температурі. Розчин потім концентрували насухо під зниженим тиском при 20°C, одержуючи білу тверду речовину. Одержану тверду речовину суспендували в метил трет-бутиловому ефірі (MTBE, 4,0л) та перемішували протягом 30хв, після чого суспензію фільтрували та осад на фільтрі промивали MTBE (1,0л), одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини, яку потім сушили під вакуумом при температурі навколишнього середовища протягом 4 днів [366г, 89%]. Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР,  $^{13}\text{C}$  ЯМР та мас спектр узгоджувалися з встановленою структурою. Анал. Розрах. для  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{KN}_3\text{O}_3\text{Si}$ : С 43,25; Н, 5,28; N, 13,76. Знайдено: С, 42,77; Н, 5,15; N, 13,37. Карл Фішер: 1,3%  $\text{H}_2\text{O}$ .

#### IV. Результати

Для визначення ефективності c-fms інгібування, яку виявляють вибрані сполуки Формули I, використовували конкурентний поляризаційний флуоресцентний імуноаналіз автофосфорилування. Аналіз проводили в чорних 96-лункових мікропланшетах (LJL BioSystems). Як буфер дослідження використовували 100мМ 4-(2-гідроксietил)піперазин 1-етансульфонову кислоту (HEPES). pH 7,5, 1мМ 1,4-дитіо-DL-треїтол (DTT), 0,01% (об/об) Tween-20. Сполуки розбавляли в буфері дослідження, що містив 4% диметилсульфоксиду (DMSO) лише до аналізу. До кожної лунки додавали 5мкл сполуки, потім додавали 3мкл суміші, що містила 33нМ c-fms (Johnson & Johnson PRD) та 16,7мМ  $\text{MgCl}_2$  (Sigma) в буфері дослідження. Реакцію кінзи ініціювали шляхом додавання 2мкл 5мМ ATP (Sigma) в буфері дослідження. Кінцеві концентрації в аналізі складали 10нМ c-

fms, 1мМ ATP, 5мМ  $\text{MgCl}_2$ , 2% DMSO. Контрольні реакції проводили в кожному планшеті: в позитивних та негативних контрольних лунках, сполуку замінювали на буфер (виготовлений 4% в DMSO); крім того, в позитивні контрольні лунки додавали 1,2мкл 50мМ етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA).

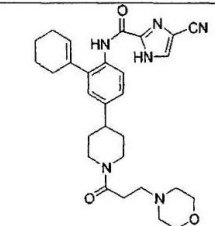
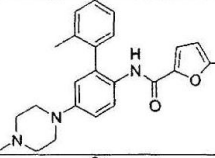
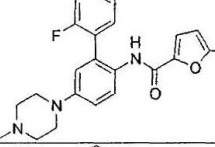
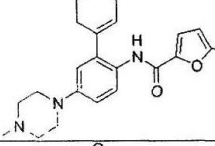
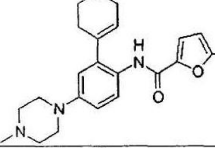
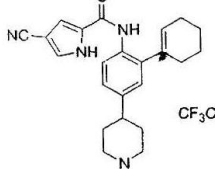
Планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 45хв. В кінці інкубації, реакцію гасили 1,2мкл 50мМ EDTA (на цій стадії EDTA не додавали до позитивних контрольних лунок; див вище). Через 5хв інкубації до кожної лунки додавали 10мкл суміші 1:1:3 антитіла антифосфотирозину, 10X, зеленого індикатора РТК, 10X (струшений), буфер розведення FP, відповідно (все від PanVera, кат. №P2837). Планшети покривали, інкубували протягом 30хв при кімнатній температурі та флуоресцентну поляризацію зчитували на Analyst. Параметри настройки були такими: 485нм фільтр активації, 530нм фільтр емісії; висота Z: середина лунки; фактор G: 0,93. В цих умовах значення флуоресцентної поляризації для позитивних та негативних контролів складали приблизно 300 та 150, відповідно, та їх використовували для визначення 100% та 0% інгібування c-fms реакції. Повідомлені значення  $\text{IC}_{50}$  є середніми величинами трьох незалежних вимірювань.

В Таблиці наведені характерні сполуки за винаходом.

ТАБЛИЦЯ

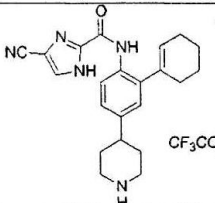
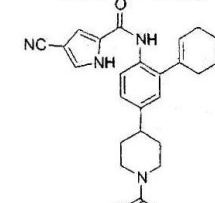
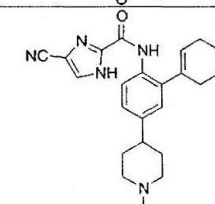
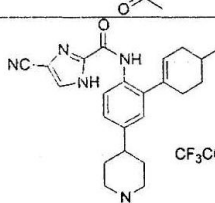
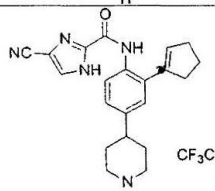
Приклад №	Структура	c-fms $\text{IC}_{50}$ (мкМ)
4		0,47
5		0,95
3		0,0016
7		0,0043

111

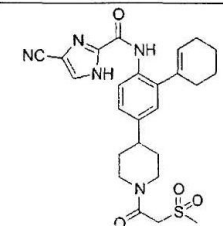
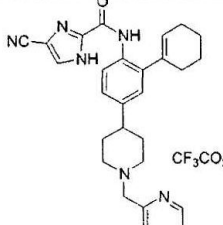
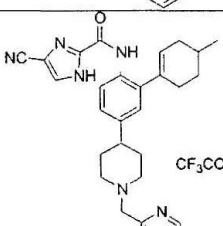
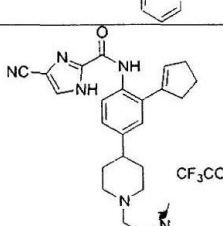
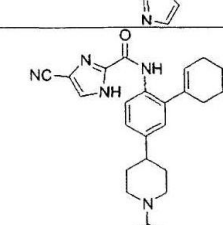
8		0,001
9		0,63
10		0,9
11		0,012
12		0,06
13		0,012

88648

112

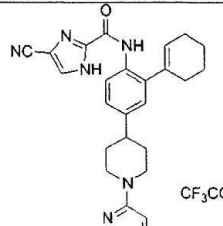
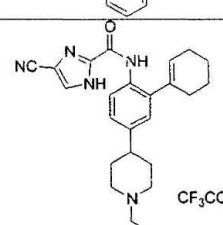
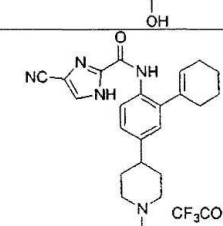
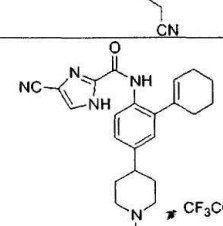
14		0,018
15		0,028
16		0,0026
17		0,00055
18		0,0082

113

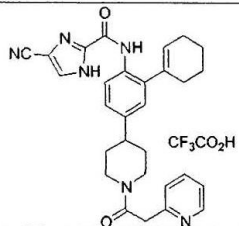
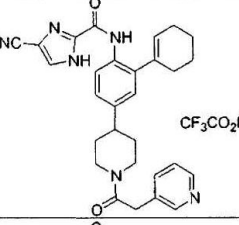
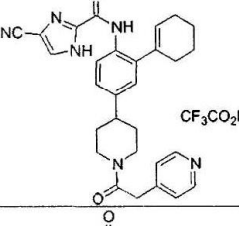
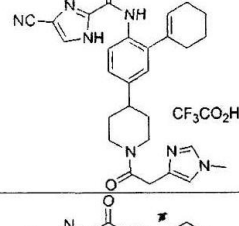
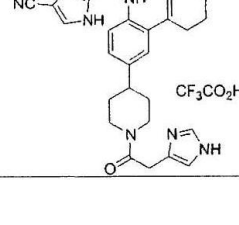
20		0,002
21		0,0024
22		0,0014
23		0,0066
24		0,0046

88648

114

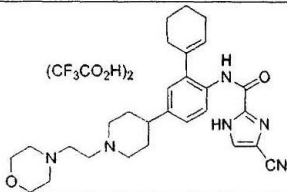
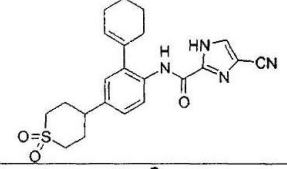
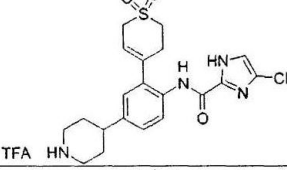
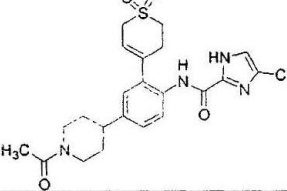
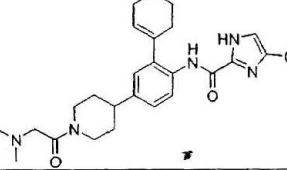
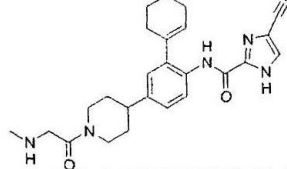
25		0,022
26		0,0011
27		0,0016
28		0,0014

115

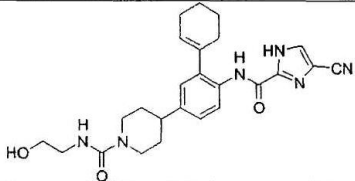
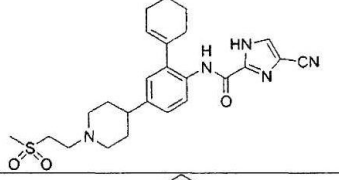
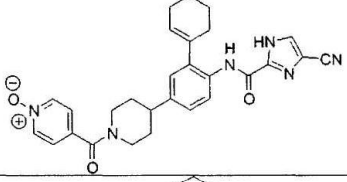
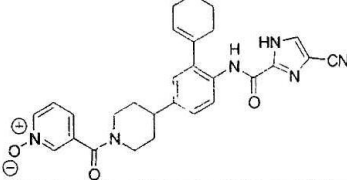
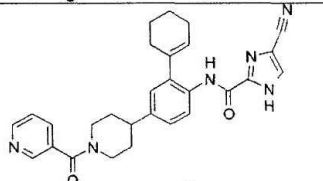
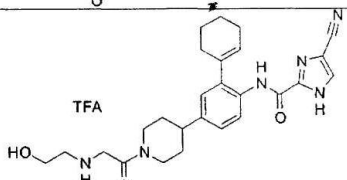
29		0,0025
30		0,0017
31		0,0014
32		0,0018
33		0,0011

88648

116

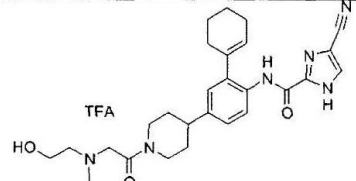
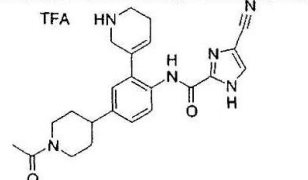
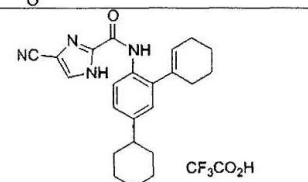
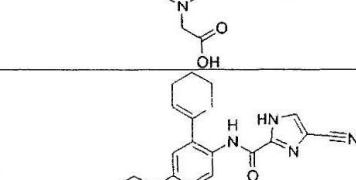
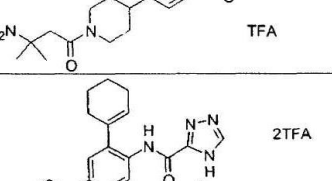
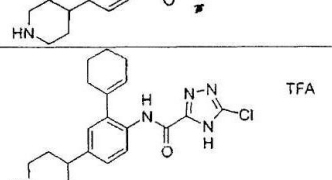
34		0,0018
35		0,0029
36		0,060
37		0,060
38		0,0024
38b		0,0014

117

39		0,00095
40		0,0019
41		0,0013
42		0,0014
43		0,0031
44		0,00095

88648

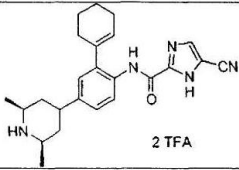
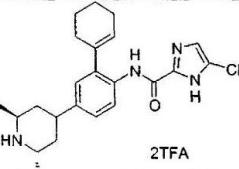
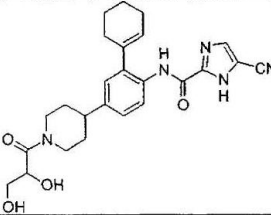
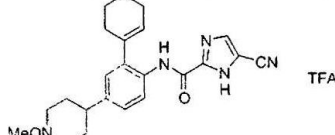
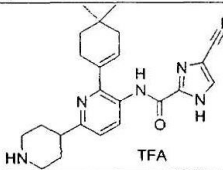
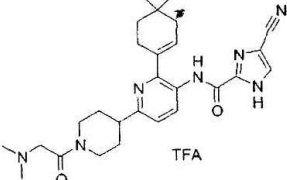
118

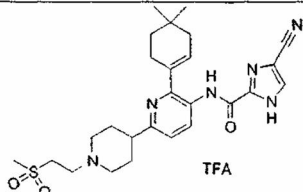
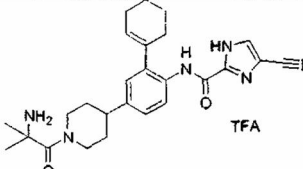
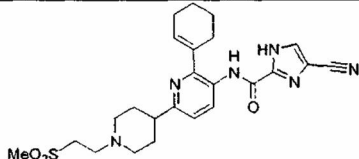
45		0,001
46		N/A
47		0,0013
48		0,00064
49		0,060
50		0,060

119

88648

120

51a		0,00020
51b		0,0004
52		0,0012
53		0,0053
54		0,0008
55		0,0007

56		0,001
57		0,0013
58		0,0070

Оскільки вищенаведений опис викладає принципи даного винаходу, з прикладами, наведеними з метою ілюстрації, слід розуміти, що застосування винаходу включає всі звичайні варіації, адаптації та/або модифікації, які входять в межі наступної формули винаходу, та їх еквіваленти.

Всі публікації, розкриті в даній заявці, включені за допомогою посилань в повному обсязі.