



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93085 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 233/90 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 493/08 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/5355

A61K 31/496

A61K 31/382

A61K 31/41

A61K 31/4418

A61P 13/00

A61P 11/00

A61P 35/00

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

(54) ІНГІБІТОРИ C-FMS КІНАЗИ

1

2

(21) a200813399

(22) 18.04.2007

(24) 10.01.2011

(86) PCT/US2007/066868, 18.04.2007

(31) 60/793,667

(32) 20.04.2006

(33) US

(46) 10.01.2011, Бюл.№ 1, 2011 р.

(72) ІЛЛІГ КАРЛ Р., US, БОЛЛЕНТАЙН ШЕЛЛІ К.,
US, ЧЕНЬ ЦЗИНЬШЕН, US, ДЕЖАРЛЕ РЕНЕ ЛУІЗ,
US, МІГАЛЛА САНАТХ К., US, ТОМЧУК БРЮС Е.,
US, УОЛЛ МАРК, US, УІЛСОН КЕННЕТ, US

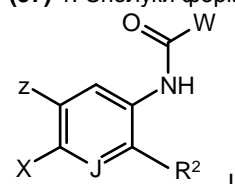
(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

(56) WO2004096795 A 11.11.2004

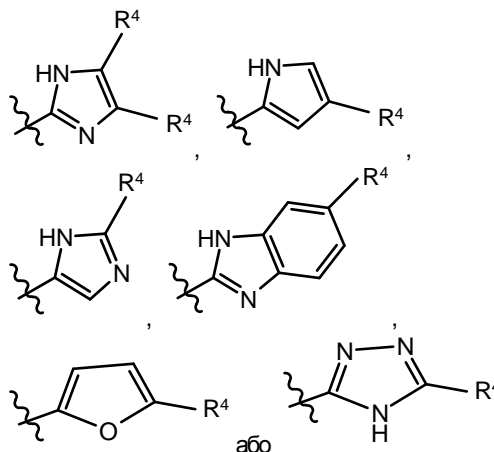
WO2004022525 A 18.03.2004

WO0149667 A 12.07.2001

(57) 1. Сполуки формули I

або їх сольват, гідрат, таутомер або фармацевтично
прийнятна сіль, де:

W являє собою

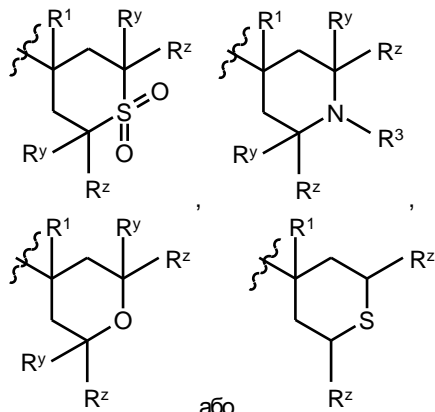
де кожний R⁴ незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I,
OH, OCH₃, OCH₂CH₃, SC₍₁₋₄₎алкіл, SOC₍₁₋₄₎алкіл, SO₂C₍₁₋₄₎алкіл,
-C₍₁₋₃₎алкіл, CO₂R^d, CONR^eR^f, C≡CR^g або CN;де R^d являє собою H або -C₍₁₋₃₎алкіл;R^e являє собою H або -C₍₁₋₃₎алкіл;R^f являє собою H або -C₍₁₋₃₎алкіл; iR^g являє собою H, -CH₂OH або -CH₂CH₂OH;R² являє собою циклоалкіл, спірозаміщений цикло-
алкеніл, гетероцикліл, спірозаміщений піперидиніл,
тіофеніл, дигідросульфонопіраніл, феніл, фураніл,
тетрагідропіридил або дигідропіраніл, будь-який
з яких може бути незалежно заміщений будь-

(13) C2

(11) 93085

(19) UA

якими одним або двома наступними замісниками:
хлором, фтором, гідрокси, $C_{(1-3)}$ алкілом і $C_{(1-4)}$ алкілом;
Z являє собою H, F або CH_3 ;
J являє собою CH або N;
X являє собою



де R^1 являє собою $-C_{(1-4)}$ алкіл, $-OR^a$, $-CN$, $-NA^1A^2$, $-SO_2CH_3$, $-COOR^a$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2-NA^1A^2$, $-CONA^1A^2$, $-CH_2OR^a$, $-OC_{(1-4)}$ алкіл OR^a , $-NHCH_2CH_2CO_2R^a$, $-NHCH_2CH_2OR^a$, $-NR^aCH_2CH_2NA^1A^2$, $-OC_{(1-4)}$ алкіл NA^1A^2 , $-OCH_2CO_2R^a$, $-CH_2CO_2R^a$, $-CH_2CH_2SO_2C_{(1-4)}$ алкіл, $-SO_2CH_2CH_2NA^1A^2$, $-SOCH_2CH_2NA^1A^2$, $-SCH_2CH_2NA^1A^2$, $-NHSO_2CH_2CH_2NA^1A^2$, феніл, імідазоліл, тiazоліл, 4H-[1,2,4]оксадіазол-5-оніл, 4H-піроло[2,3-b]піразиніл, піридиніл, [1,3,4]оксадіазоліл, 4H-[1,2,4]тріазоліл, тетразоліл, піразоліл, [1,3,5]тріазиніл і [1,3,4]тіадіазоліл;

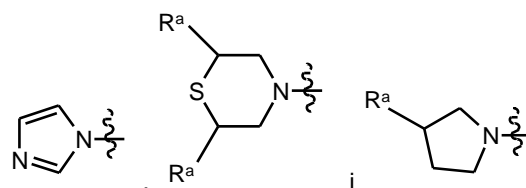
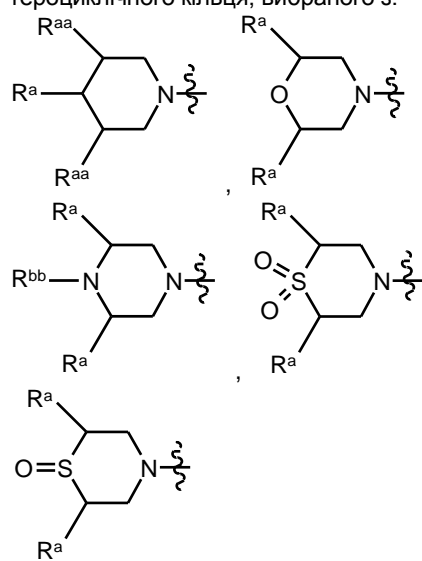
R^2 і R^3 незалежно являють собою H або $-C_{(1-4)}$ алкіл, де обидва R^2 можуть мати або син, або анти стереохімію; альтернативно обидва R^2 в син взаємозв'язку можуть бути взяті разом з утворенням $(CH_2)_n$, де n дорівнює 2 або 3;

R^3 являє собою H, $C_{(1-4)}$ алкіл, $C_{(1-3)}$ алкіл- CF_3 , $CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2OR^a$, $-COCH_3$, $CONH_2$ або CO_2R^a ;

A^1 являє собою H, $C_{(1-4)}$ алкіл або $CH_2CH_2OR^a$;

A^2 являє собою H, $C_{(1-4)}$ алкіл, COR^a , $CH_2CON(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OR^a$, $-CH_2CH_2SC_{(1-4)}$ алкіл, $-CH_2CH_2SOC_{(1-4)}$ алкіл або $-CH_2CH_2SO_2C_{(1-4)}$ алкіл;

альтернативно, A^1 і A^2 можуть бути взяті разом з приєднанням до них атомом азоту з утворенням гетероциклічного кільця, вибраного з:



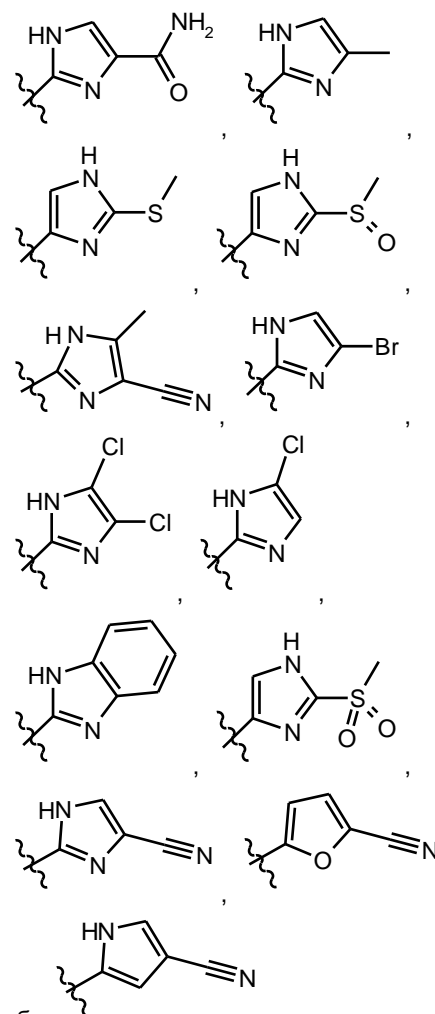
де R^a являє собою H або $C_{(1-4)}$ алкіл;

R^{aa} являє собою H або $C_{(1-4)}$ алкіл; i

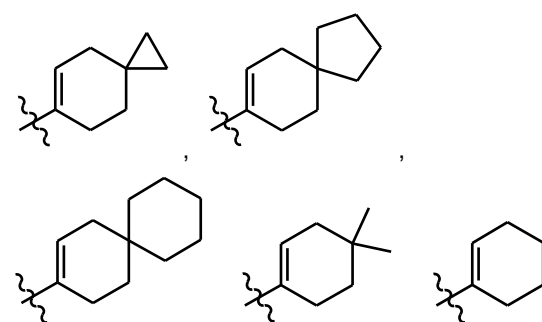
R^{bb} являє собою H, $C_{(1-4)}$ алкіл, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)C_{(1-4)}$ алкіл або $-CH_2C(O)C_{(1-4)}$ алкіл.

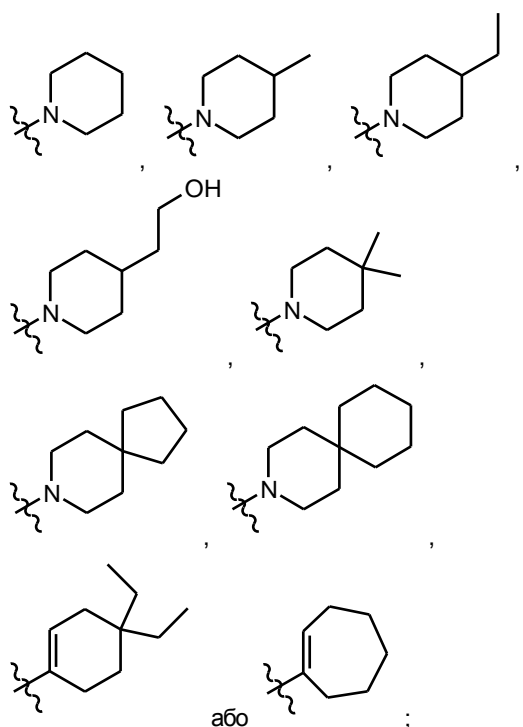
2. Сполука за п. 1, де

W являє собою

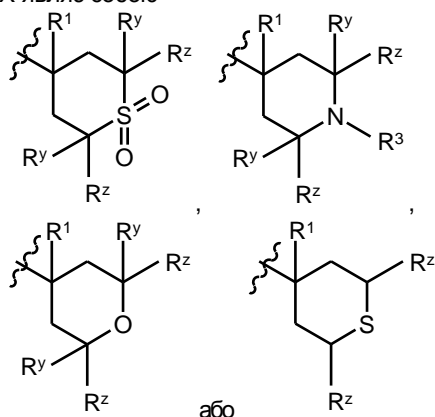


або
 R^2 являє собою

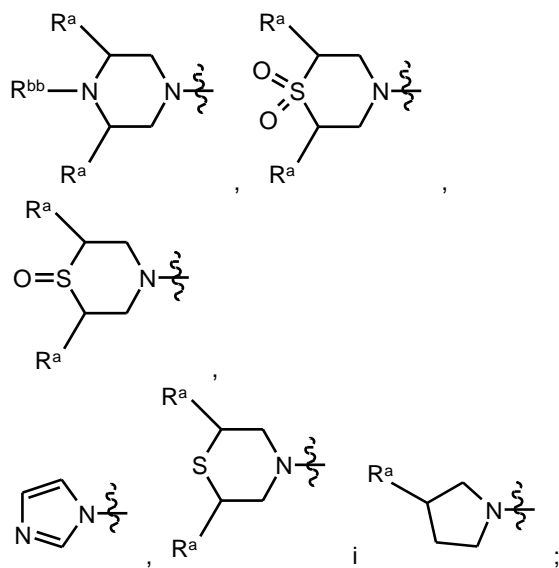
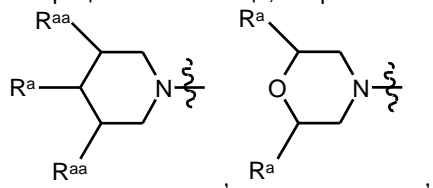




Z являє собою H;
X являє собою

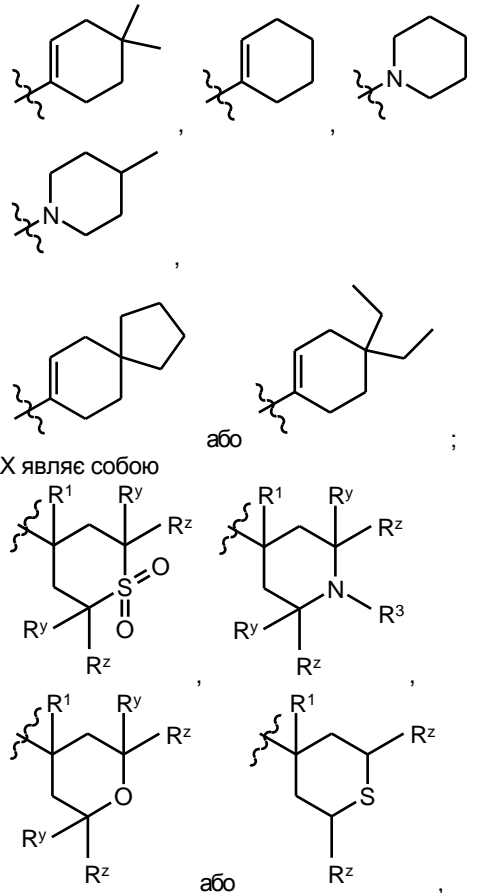


де R^1 являє собою -OH, -CN, -NA¹A², -SO₂CH₃, -COOR^a, -CO₂CH₃, -CH₂-NA¹A², -CONA¹A², -CH₂OR^a, -NHCH₂CH₂CO₂R^a, -NHCH₂CH₂OR^a, -NHCH₂CH₂NA¹A², -OC₍₁₋₄₎алкілNA¹A², -OCH₂CO₂R^a або тетразоліл;
 A^1 являє собою H або -CH₃;
 A^2 являє собою H, -CH₂CH₂OCH₃, -COCH₃ або -CH₃;
альтернативно, A^1 і A^2 можуть бути взяті разом з приєднанням до них атомом азоту з утворенням гетероциклічного кільця, вибраного з:



R^a являє собою H або -C₍₁₋₄₎алкіл;
 R^{aa} являє собою H або -C₍₁₋₄₎алкіл;
 R^{bb} являє собою H, -C₍₁₋₄₎алкіл, -CH₂CO₂H або -COCH₃;
 R^y являє собою H або -CH₃;
 R^z являє собою H, -CH₃ або можуть бути взяті разом у вигляді -CH₂CH₂-;
 R^3 являє собою H, -CH₂CF₃, -COCH₃, -CH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂ або -CO₂H;
а також її сольвати, гідрати, таутмери і фармацевтично прийнятні солі.

3. Сполука за п. 2, де
 R^2 являє собою



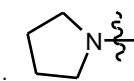
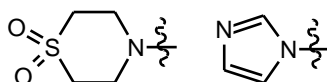
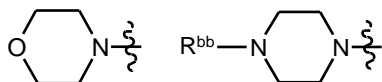
X являє собою

де R^1 являє собою $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOH}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$, $-\text{OC}_{(1-4)}\text{алкілNA}^1\text{A}^2$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ або тетразоліл;

A^1 являє собою H або $-\text{CH}_3$;

A^2 являє собою H , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{COCH}_3$ або $-\text{CH}_3$;

альтернативно, A^1 і A^2 можуть бути взяті разом з приєднанням до них атомом азоту з утворенням гетероциклічного кільця, вибраного з:



R^{bb} являє собою H , $\text{C}_{(1-4)}\text{алкіл}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ або $-\text{COCH}_3$;

R^y являє собою H або $-\text{CH}_3$;

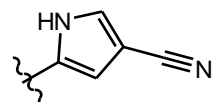
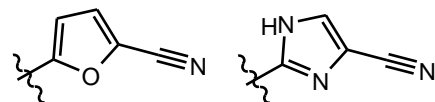
R^z являє собою H , $-\text{CH}_3$ або можуть бути взяті разом як $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^3 являє собою H , $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$ або $-\text{CO}_2\text{H}$;

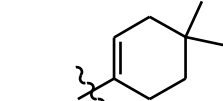
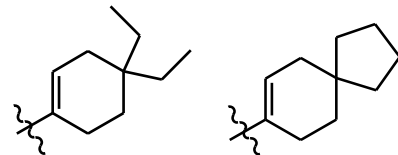
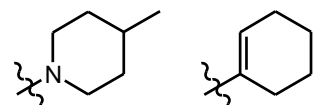
а також її сольвати, гідрати, таутмери і фармацевтично прийнятні солі.

4. Сполука за п. 3, де

W являє собою



R^2 являє собою

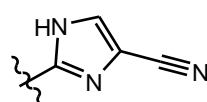


або

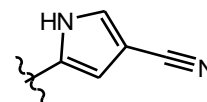
а також її сольвати, гідрати, таутмери і фармацевтично прийнятні солі.

5. Сполука за п. 4, де

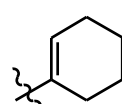
W являє собою



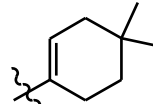
або



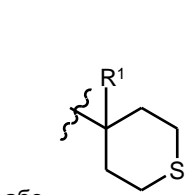
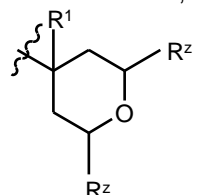
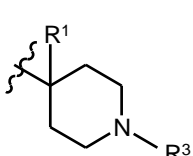
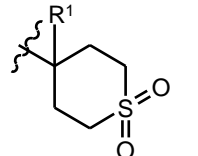
R^2 являє собою



або



X являє собою



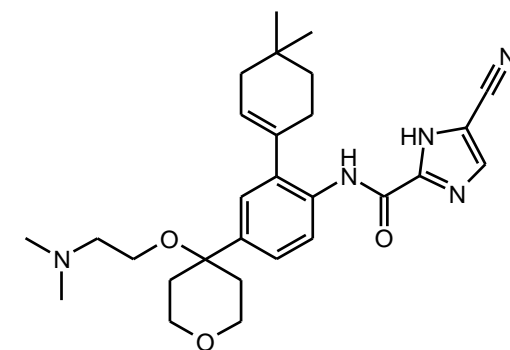
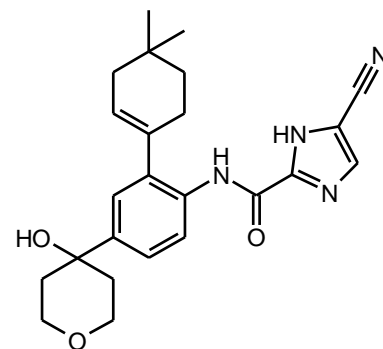
де R^1 являє собою $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOH}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-морфолініл}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, морфолініл, піперазиніл, N-метилпіперазиніл, піперазиніл- $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ або тетразоліл;

R^z являє собою H або $-\text{CH}_3$;

R^3 являє собою $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ або $-\text{CO}_2\text{H}$;

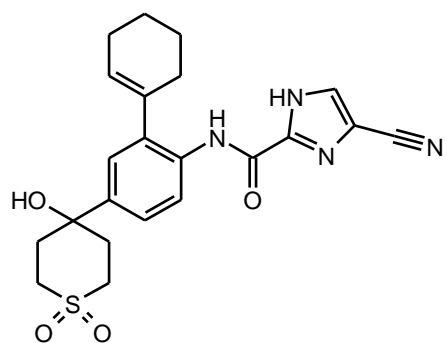
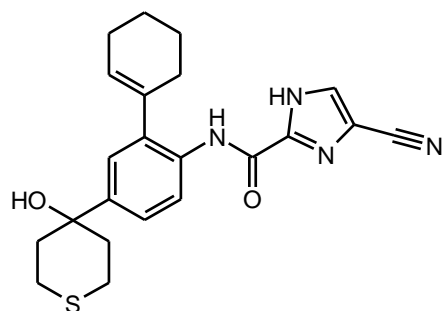
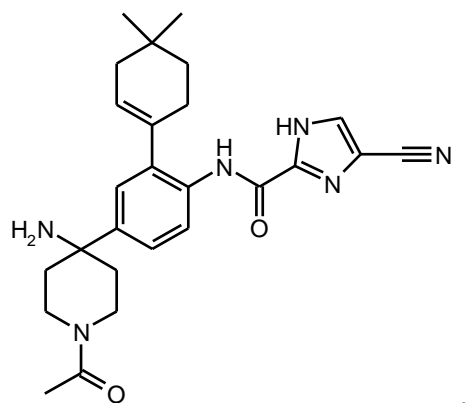
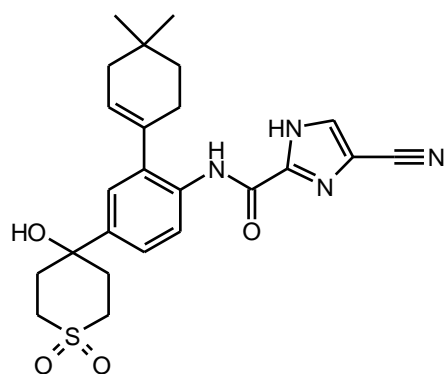
і її сольвати, гідрати, таутмери і фармацевтично прийнятні солі.

6. Сполука, вибрана з групи, що складається з:



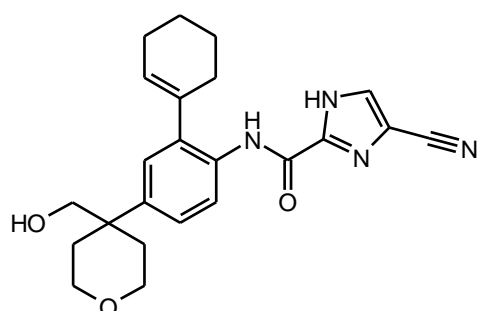
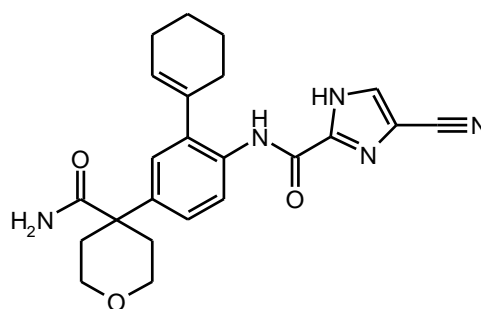
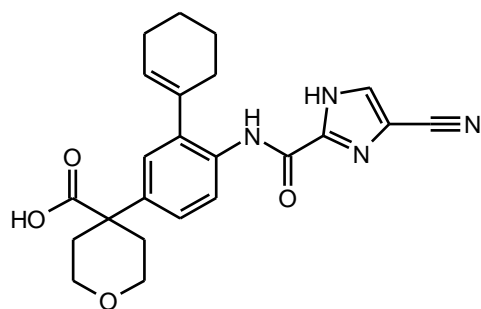
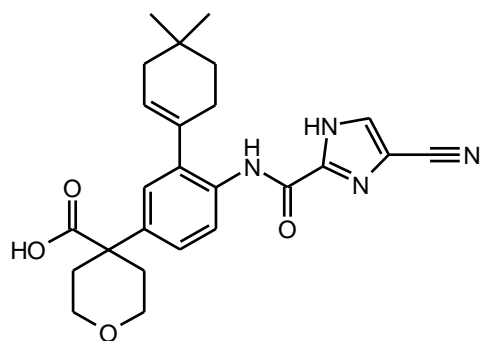
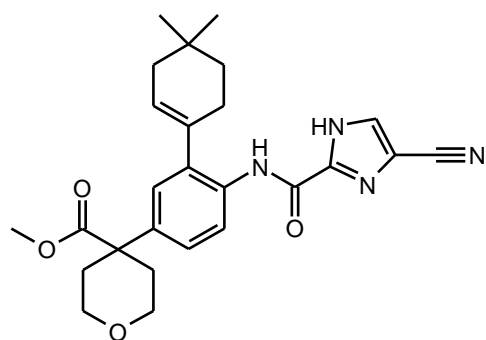
CC1(C)C=CC=C1C2=CC=C(C=C2C3(COC(=O)O)CCOCC3)NC(=O)C4=NC=CC(=N4)C#NCN1CCN(CC1C2=CC=C(C=C2C3=CC(=CC=C3C(C)(C)C)NC(=O)c4nc(C#N)cn4)C5CCOCC5)CCCN1CCN(C1)C2(C3CCNCC3)C4=CC=C(C=C4C5=CC=C(C=C5)C(C)(C)C)NC(=O)C6=NC=CC7=C6N#N#N7COCCN(C1CCOCC1)c2ccc(NC(=O)c3nc(C#N)cn3)c(c2)C4=CC=C(C(C)(C)C)C4CC1(C)C=CC(C1)c2ccc(NC(=O)c3nc(C#N)cn3)cc2C4(N)CCOCC4CC1(C)C=CC(C2=CC=C(C=C2C3(CCC4(CCC5(CCC6(CCC7(CCC8(CCC9(CCC9N8C(=O)O)CC7)CC6)CC5)CC4)CC3)C(=O)NC(=O)C1=NC=C(C#N)N)C)CC1CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2C3(CCCOCC3)N4CCOCC4)NC(=O)c5nc(C#N)cn5CC1(C)C=CC(C2=CC=C(C=C2C3(C4CCCCC4S4)C(O)C5=CC=CC=C5NC(=O)C6=NC(=N)C#N6)C=C3)C=C1CN1CCCCC1C2=CC=C(C=C2C3=CC=C(C)C=C3)NC(=O)C4=NC=CC(=N4)C#N

11

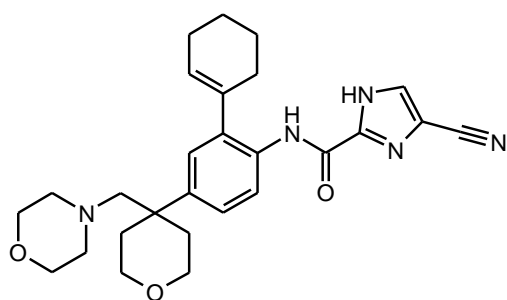


93085

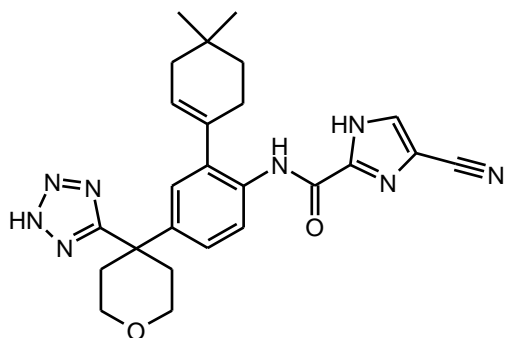
12



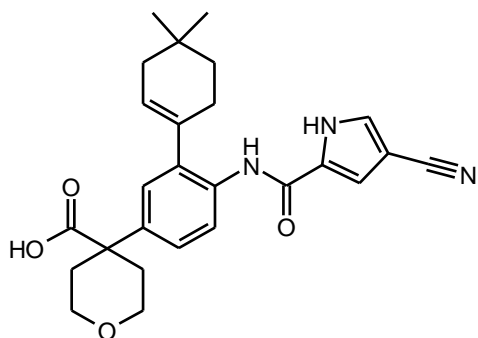
13



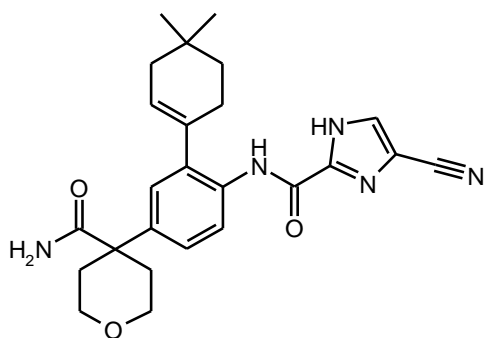
;



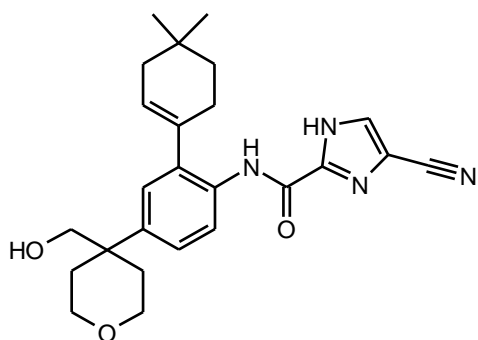
;



;



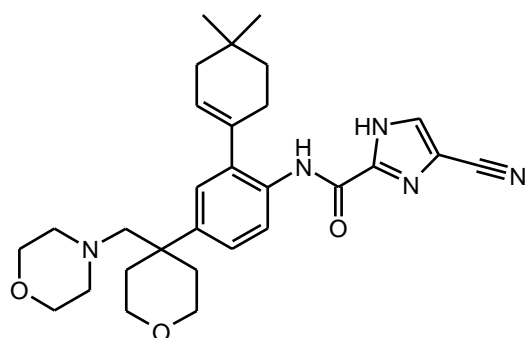
;



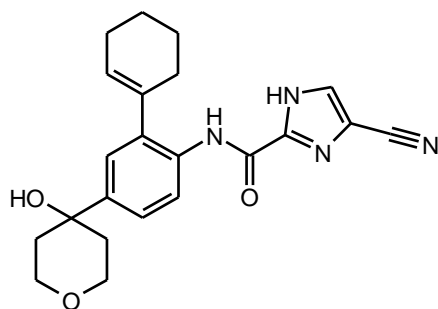
;

93085

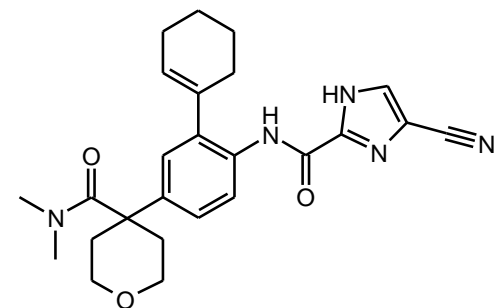
14



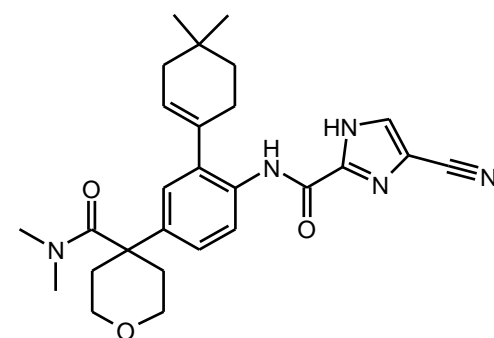
;



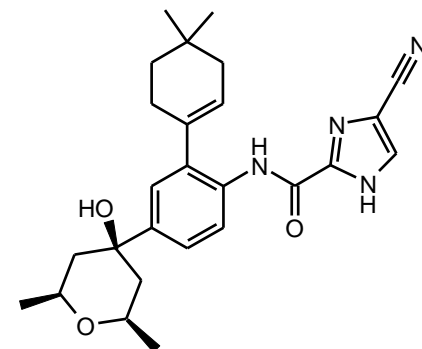
;



;



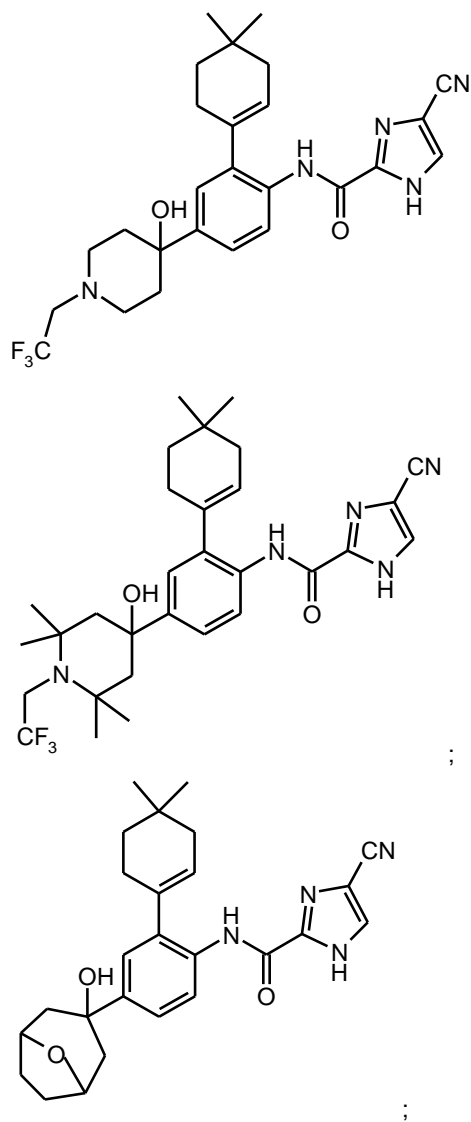
;

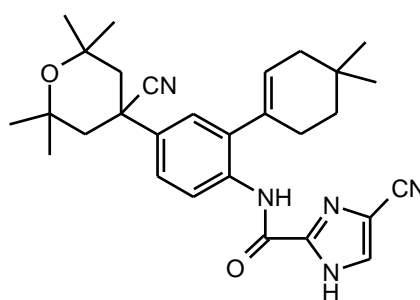
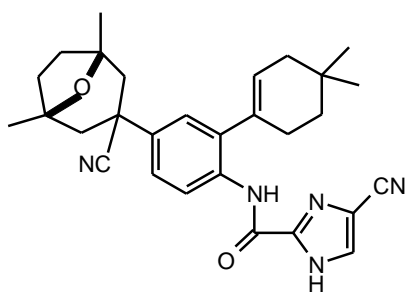
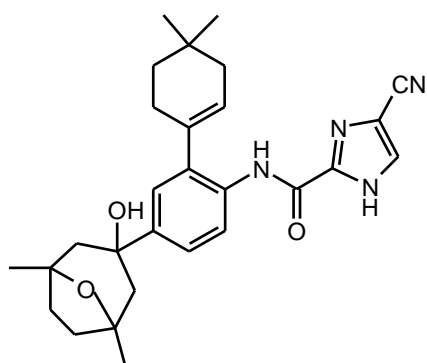


;

C[C@H]1C[C@@H](C)[C@H](O[C@H]1C[C@@H](C)O)C2=CC=C(C=C2C3=CC(=CC=C3C4=CC(=CC=C4C5(C)C)C=C5)NC(=O)C6=NC(=NC=C7C#N)N=C67)N;
C[C@H]1C[C@@H](C)[C@H](O[C@H]1C[C@@H](C)O)C2=CC(=NC=C2C3=CC(=CC=C3C4=CC(=CC=C4C5(C)C)C=C5)NC(=O)C6=NC(=NC=C7C#N)N=C67)N;
C[C@H]1C[C@@H](C)[C@H](O[C@H]1C[C@@H](C)O)C2=CC(=CC=C2C3=CC(=NC=C3C4=CC(=CC=C4C5(C)C)C=C5)NC(=O)C6=NC(=NC=C7C#N)N=C67)N;
C[C@H]1C[C@@H](C)[C@H](O[C@H]1C[C@@H](C)O)C2=CC(=CC=C2C3=CC(=CC=C3C4=CC(=CC=C4C5(C)C)C=C5)NC(=O)C6=NC(=NC=C7C#N)N=C67)S(=O)(=O)CCC(=O)N1CC[C@](O)(C2=CC=C(C=C2C3=CC(=CC=C3C(C)(C)C)NC(=O)C4=NC(=NN=C4C#N)C5=CC=CC=C5)CC1

7. Сполука, вибрана з групи, що складається з:





і її сольвати, гідрати, таутомери і фармацевтично прийнятні солі.

8. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій.

9. Спосіб лікування запалення у ссавця, що включає введення ссавцеві терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки за п. 1.

10. Спосіб лікування аутоімунних захворювань, таких як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит і інші форми запального артриту, псоріаз, синдром Шегрена, розсіяний склероз або увеїт, що включає введення ссавцеві, потребуючому подібного лікування, терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки за п. 1.

Перехресне посилання на споріднену заявку

За даною заявкою запитується пріоритет попередньої заявки США серійний № 60/793667, поданої 20 квітня 2006, зміст якої включено в даний документ як посилання в повному обсязі.

Рівень техніки

Даний винахід належить до нових сполук, що діють як інгібітори протеїнтирозинкіназ. Більш конкретно, даний винахід належить до нових сполук, що діють як інгібітори кінзи c-fms.

Протеїнкінази являють собою ферменти, що є основними компонентами сигнального каскаду, каталізуючи перенос кінцевого фосфату аденозин-5'-трифосфату (АТФ) на гідроксигрупу тирозинового, серинового і треонінового залишку білків. Таким чином, інгібітори протеїнкіназ і субстрати протеїнкіназ є надзвичайно важливими інструментами оцінки фізіологічних наслідків активації протеїнкіназ. Було показано, що надекспресія або зміна експресії нормальних або мутантних протеїнкіназ у ссавців відіграє важливу роль у розвитку багатьох захворювань, включаючи рак і цукровий діабет.

Протеїнкінази можуть бути розділені на два класи: протеїнкінази, що переважно фосфорилують тирозинові залишки (протеїнтирозинкінази), і протеїнази, що переважно фосфорилують сериновий і/або треоніновий залишок (протеїнсеринтреонінкінази). Протеїнтирозинкінази виконують різні функції, починаючи зі стимуляції росту і диференціювання і закінчуючи пригніченням проліферації клітин. Вони можуть бути класифіковані або як рецепторні протеїнтирозинкінази, або як

внутрішньоклітинні протеїнтирозинкінази. Рецепторні протеїнтирозинкінази, що містять позаклітинний домен зв'язування ліганду і внутрішньоклітинний каталітичний домен із властивою тирозинкіназі активністю, розділені на 20 підродин.

Сімейство рецепторних тирозинкіназ епідермального фактора росту («EGF»), що включає рецептори HER-1, HER-2/neu і HER-3, містить позаклітинний домен зв'язування, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний цитоплазматичний каталітичний домен. Зв'язування з рецептором призводить до ініціації великої кількості внутрішньоклітинних процесів фосфорилювання, залежних від тирозинкіназ, що в остаточному підсумку призводить до транскрипції онкогенів. Виникнення раку молочної залози, колоректального раку і раку передміхурової залози пов'язують з цим сімейством рецепторів.

Рецептор інсуліну («IR») і рецептор інсуліноподібного фактора росту I («IGF-1R») структурно і функціонально подібні, але мають різні біологічні ефекти. Надекспресію IGF-1R пов'язують з раком молочної залози.

Рецептори тромбоцитарного фактора росту («PDGF») опосередковують клітинні відповіді, що включають проліферацію, міграцію і виживання клітин, і включають PDGFR, рецептор фактора стовбурових клітин (c-kit) і c-fms. Ці рецептори пов'язують з такими захворюваннями, як атеросклероз, фіброз і проліферативна вітреоретинопатія.

Рецептори фактора росту фібробластів («FGR») складаються з чотирьох рецепторів, що

відповідають за утворення кровоносних судин, ріст кінцівок, а також ріст і диференціювання численних типів клітин.

Фактор росту ендотелію судин («VEGF»), могутній мітоген ендотеліальних клітин, продукується в підвищеній кількості багатьма пухлинами, включаючи карциному яєчників. Відомі рецептори VEGF позначені як VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3 (Flt-4). Споріднена група рецепторів, кінази tie-1 і tie-2, була виявлена в ендотелії судин і кровотворних клітин. Рецептори VEGF пов'язують з утворенням і розвитком судин і ангиогенезом.

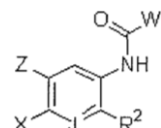
Внутрішньоклітинні протеїнтирозинкінази також відомі як нерелепторні протеїнтирозинкінази. Було ідентифіковано понад 24 таких кіназ, класифікованих на 11 підродин. Серинтреонінпротеїнкінази, такі як клітинні протеїнтирозинкінази, в основному є внутрішньоклітинними.

Прикладами патологічних станів, що пов'язують з патологічною активністю протеїнтирозинкіназ, є цукровий діабет, ангиогенез, псоріаз, рестеноз, очні хвороби, шизофренія, ревматоїдний артрит, серцево-судинні захворювання і рак. Таким чином, існує потреба в селективному і потуж-

ному низькомолекулярних інгібіторах протеїнтирозинкіназ. Патентні заявки США №№ 6383790, 6346625, 6235746, 6100254 і міжнародні заявки РСТ WO 01/47897, WO 00/27820 і WO 02/068406 свідчать про останні спроби синтезувати такі інгібітори.

Суть винаходу

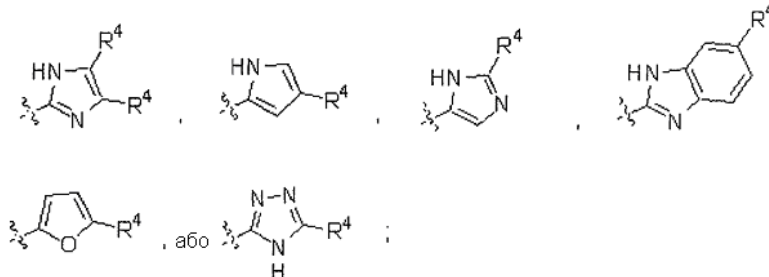
Даний винахід вирішує існуючу потребу в селективних і ефективних інгібіторах протеїнтирозинкіназ завдяки ефективним інгібіторам кінази c-fms. Даний винахід належить до нових сполук формули I:



I,

або до їхніх сольватів, гідратів, таутомерів або фармацевтично прийнятних солей, де:

W являє собою



де кожен R^4 незалежно представляє H, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{SC}_{(1-4)}\text{алкіл}$, $\text{SOC}_{(1-4)}\text{алкіл}$, $\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}\text{алкіл}$, $-\text{C}_{(1-3)}\text{алкіл}$, CO_2R^d , CONR^eR^f , $\text{C}\equiv\text{CR}^g$ або CN;

де R^d являє собою H або $-\text{C}_{(1-3)}\text{алкіл}$;

R^e являє собою H або $-\text{C}_{(1-3)}\text{алкіл}$;

R^f являє собою H або $-\text{C}_{(1-3)}\text{алкіл}$; і

R^g являє собою H, $-\text{CH}_2\text{OH}$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;

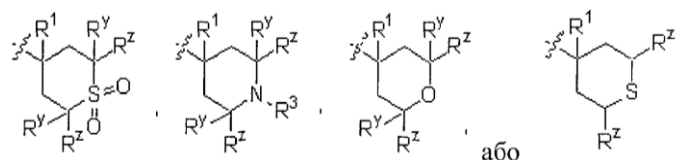
R^2 являє собою циклоалкіл, спіро-заміщений циклоалкеніл, гетероцикліл, спіро-заміщений пі-

перидиніл, тіофеніл, дигідросульфоніраніл, феніл, фураніл, тетрагідропіридил або дигідропіраніл, кожний з яких може бути незалежно заміщений будь-яким, одним або двома, з наступних замісників: хлором, фтором, гідрокси, $\text{C}_{(1-3)}\text{алкілом}$ і $\text{C}_{(1-4)}\text{алкілом}$;

Z являє собою H, F або CH_3 ;

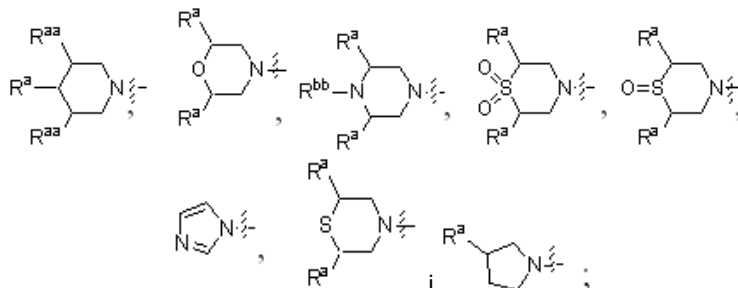
J являє собою CH або N;

X являє собою



A^1 являє собою H , $-C_{(1-4)}$ алкіл або $CH_2CH_2OR^a$;

A^2 являє собою H , $-C_{(1-4)}$ алкіл, COR^a , $CH_2CON(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OR^a$, $-CH_2CH_2SC_{(1-4)}$ алкіл, $-CH_2CH_2SOC_{(1-4)}$ алкіл або $-CH_2CH_2SO_2C_{(1-4)}$ алкіл;



де R^a являє собою H або $C_{(1-4)}$ алкіл;

R^{aa} являє собою H або $C_{(1-4)}$ алкіл;

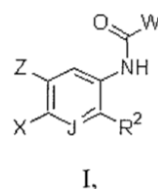
R^{bb} являє собою H , $-C_{(1-4)}$ алкіл, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)C_{(1-4)}$ алкіл або $-CH_2C(O)C_{(1-4)}$ алкіл;

У даному випадку і у всьому описі даної заявки щоразу, коли змінна, наприклад, R^a , у варіанті здійснення формули I зустрічається більше одного разу, кожне таке заміщення визначене незалежно від іншого. У даному випадку і у всьому описі даної заявки терміни "Me", "Et", "Pr" і "Bu" належать до метилу, етилу, пропілу і бутилу, відповідно.

Докладний опис винаходу

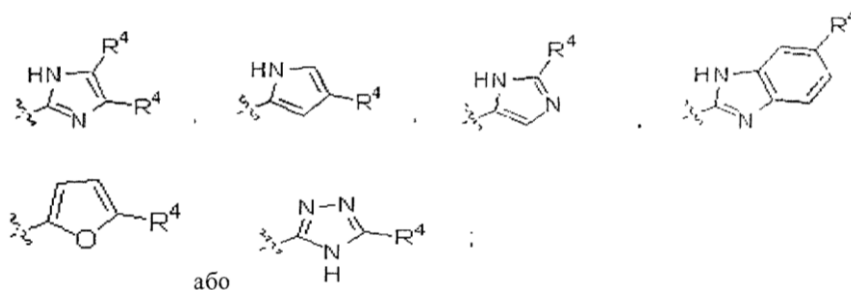
альтернативно, A^1 і A^2 можуть разом із приєднаним до них атомом азоту з утворенням гетероциклічного кільця, вибраного з:

Даний винахід належить до нових сполук формули I:



або їхнім сольватів, гідратів, таутомерів або фармацевтично прийнятих солей, де:

W являє собою



де кожен R^4 незалежно представляє H , F , Cl , Br , I , OH , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $SC_{(1-4)}$ алкіл, $SOC_{(1-4)}$ алкіл, $SO_2C_{(1-4)}$ алкіл, $-C_{(1-3)}$ алкіл, CO_2R^d , $CONR^eR^f$, $C\equiv CR^g$ або CN ;

де R^d являє собою H або $-C_{(1-3)}$ алкіл;

R^e являє собою H або $-C_{(1-3)}$ алкіл;

R^f являє собою H або $-C_{(1-3)}$ алкіл; і

R^g являє собою H , $-CH_2OH$ або $-CH_2CH_2OH$;

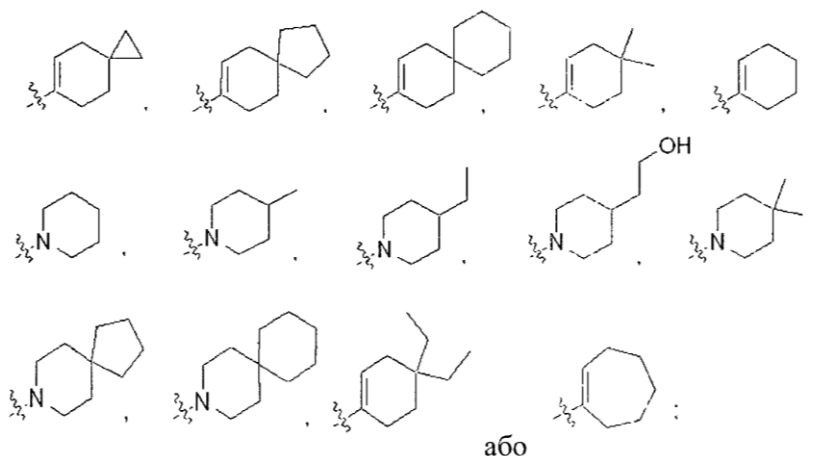
R^2 являє собою циклоалкіл (включаючи циклогексеніл і циклогептеніл), спіро-заміщений циклоалкеніл (включаючи спіро[2,5]окт-5-еніл, спіро[3,5]нон-6-еніл, спіро[4,5]дец-7-еніл і спіро[5,5]ундец-2-еніл), гетероцикліл (включаючи піперидиніл), спіро-заміщений піперидиніл (включаючи 3-аза-спіро[5,5]ундеканіл і 8-аза-спіро[4,5]деканіл), тіофеніл, дигідросульфоніраніл, феніл, фураніл, тетрагідропіридиніл або ди-

гідропіраніл, кожний з яких може бути незалежно заміщений будь-яким, одним або двома, з наступних замісників: хлором, фтором, гідрокси, $C_{(1-3)}$ алкілом і $C_{(1-4)}$ алкілом (зазначені заміщені циклоалкіли включають 4,4-диметилциклогексеніл, 4,4-діетилциклогексеніл, 4-метилциклогексеніл, 4-етилциклогексеніл, 4-н-пропілциклогексеніл, 4-ізо-пропілциклогексеніл і 4-трет-бутилциклогексеніл; зазначені заміщені піперидиніли включають 4-метилпіперидиніл, 4-етилпіперидиніл, 4-(1'-гідроксіет-2'-іл)піперидиніл і 4,4 диметилпіперидиніл);

Z являє собою H , F або CH_3 ;

J являє собою CH або N ;

X являє собою

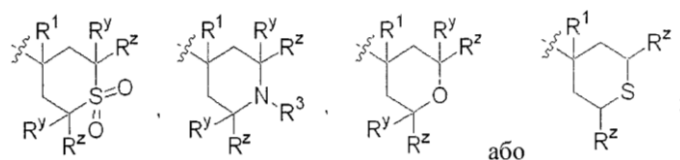


або

Z являє собою H;

J являє собою CH або N;

X являє собою



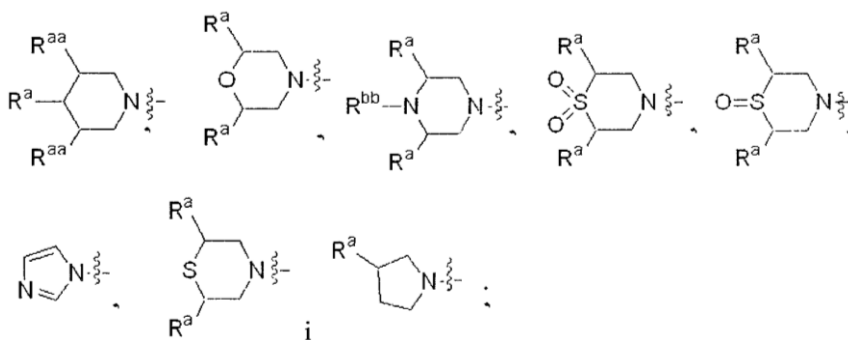
або

де R^1 являє собою -OH, -CN, $-NA^1A^2$, $-SO_2CH_3$, $-COOR^a$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2-NA^1A^2$, $-CONA^1A^2$, $-CH_2OR^a$, $-NHCH_2CH_2CO_2R^a$, $-NHCH_2CH_2OR^a$, $-NHCH_2CH_2NA^1A^2$, $-OC(1-4)alkylNA^1A^2$, $-OCH_2CO_2R^a$ або тетразоліл;

 A^1 являє собою H або $-CH_3$;

A^2 являє собою H, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-COCH_3$ або $-CH_3$;

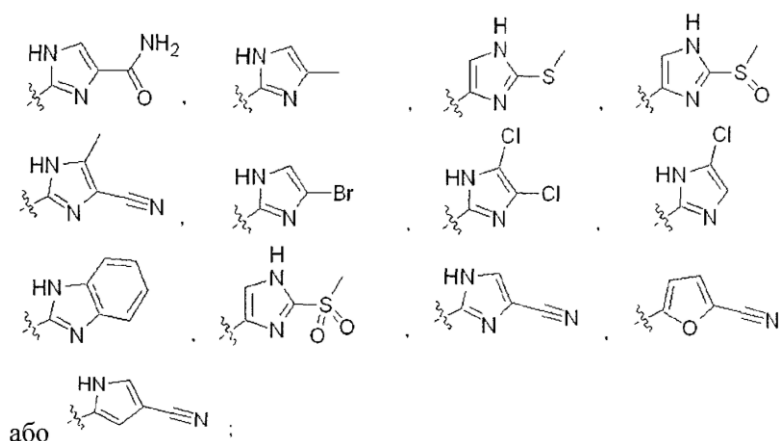
альтернативно, A^1 і A^2 можуть бути взяті разом із приєднаним до них атомом азоту з утворенням гетероциклічного кільця, вибраного з:

 R^a являє собою H або $-C(1-4)alkyl$; R^{aa} являє собою H або $-C(1-4)alkyl$; R^{bb} являє собою H, $-C(1-4)alkyl$, $-CH_2CO_2H$ або $-COCH_3$; R^y являє собою H або $-CH_3$; R^z являє собою H, $-CH_3$ або можуть бути взяті разом як $-CH_2CH_2-$; R^3 являє собою H, $-COCH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$ або $-CO_2H$.

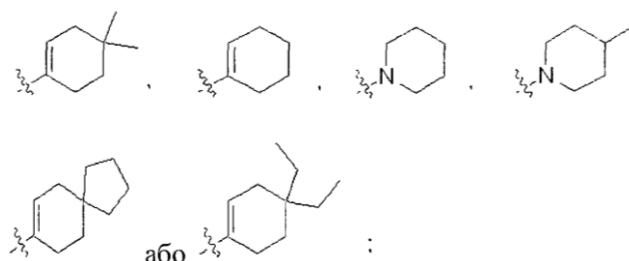
а також їхні сольвати, гідрати, таутомери і фармацевтично прийнятні солі.

В іншому варіанті здійснення винаходу:

W являє собою



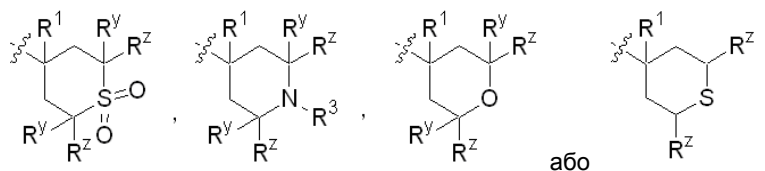
R^2 являє собою



Z являє собою H ;

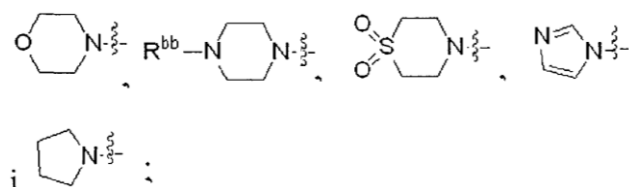
У являє собою CH або N;

Х являє собою



де R^1 являє собою $-OH$, $-CN$, $-NA^1A^2$, $-SO_2CH_3$, $-COOH$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2-NA^1A^2$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2CO_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2NA^1A^2$, $-OC_{(1-4)}\text{алкіл}NA^1A^2$, $-OCH_2CO_2H$ або тетразолі;

A^1 являє собою Н або $-CH_3$;
 A^2 являє собою Н, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-COCH_3$
 або $-CH_3$;
 альтернативно, A^1 і A^2 можуть бути взяті разом із приєднанням до них атомом азоту з утворення гетероциклічного кільця, вибраного з:



R^{bb} являє собою H, $-C_{(1-4)}$ алкіл, $-CH_2CO_2H$ або $-COCH_3$;

R^y являє собою H або $-CH_3$;

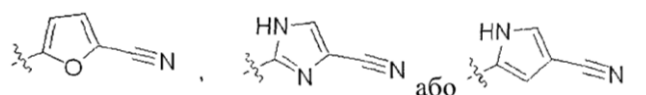
R^Z являє собою H, $-CH_3$ або можуть бути взяті разом як $-CH_2CH_2-$;

R³ являє собою H, -COCH₃, -CH₂CF₃, -CH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂ або -CO₂H.

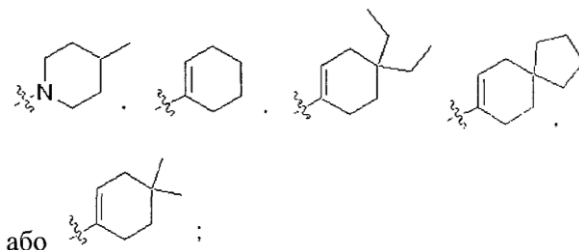
а також їхні сольвати, гідрати, таутомери і фармацевтично прийнятні солі.

В іншому варіанті здійснення винаходу:

W являє собою



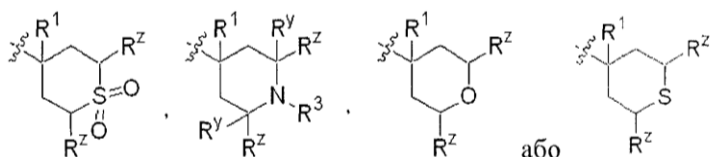
R^2 являє собою



Z являє собою H;

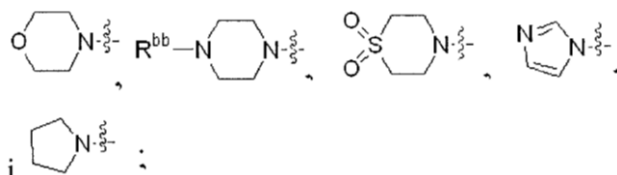
J являє собою CH або N;

X являє собою



де R^1 являє собою -OH, -CN, -NA¹A², -SO₂CH₃, -COOH, -CO₂CH₃, -CH₂-NA¹A², -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂CO₂CH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂CH₂NA¹A², -OC₍₁₋₄₎алкілNA¹A², -OCH₂CO₂H або тетразоліл;

A¹ являє собою H або -CH₃;
A² являє собою H, -CH₂CH₂OCH₃, -COCH₃ або -CH₃;
альтернативно, A¹ і A² можуть бути взяті разом із приєднанням до них атомом азоту з утворенням гетероциклічного кільця, вибраного з:



R^{bb} являє собою H, -C₍₁₋₄₎алкіл, -CH₂CO₂H або -COCH₃;

R^y являє собою H або -CH₃;

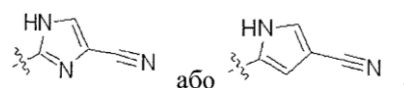
R^z являє собою H, -CH₃ або можуть бути взяті разом як -CH₂CH₂-;

R^3 являє собою H, -COCH₃, -CH₂CF₃, -CH₃, -CO₂CH₃, -CONH₂ або -CO₂H;

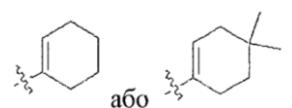
а також їхні сольвати, гідрати, таутмери і фармацевтично прийнятні солі.

В іншому варіанті здійснення винаходу:

W являє собою



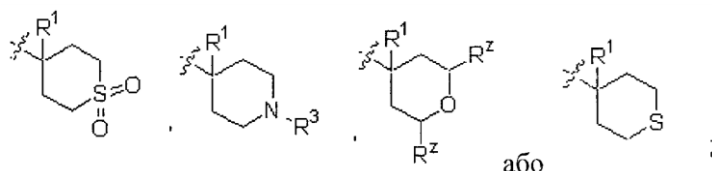
R^2 являє собою



Z являє собою H;

J являє собою CH або N;

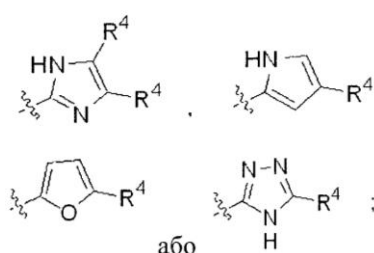
X являє собою



де R^1 являє собою -OH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -SO₂CH₃, -COOH, -CO₂CH₃, -CH₂-морфолініл, -CONH₂, -CON(CH₃)₂, -CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CO₂H, морфолініл, піперазиніл, N-метил піперазиніл, піперазиніл-CH₂CO₂H або тетразоліл;

R^z являє собою H або -CH₃;
 R^3 являє собою -COCH₃, -CH₂CF₃ або -CO₂H;
і їхні сольвати, гідрати, таутмери і фармацевтично прийнятні солі.

В іншому варіанті здійснення винаходу:



де кожен R^4 незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $SC_{(1-4)}$ алкіл, $SOC_{(1-4)}$ алкіл, $SO_2C_{(1-4)}$ алкіл, $-C_{(1-3)}$ алкіл, CO_2R^d , $CONR^eR^f$, $C\equiv CR^g$ або CN;

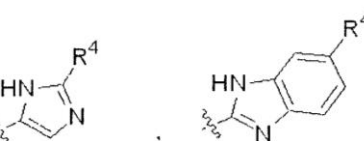
де R^d являє собою H або $-C_{(1-3)}$ алкіл;

R^e являє собою H або $-C_{(1-3)}$ алкіл;

R^f являє собою H або $-C_{(1-3)}$ алкіл; і

R^g являє собою H, $-CH_2OH$ або $-CH_2CH_2OH$;

R^2 являє собою циклоалкіл (включаючи циклогексеніл і циклогептеніл), спіро-заміщений циклоалкеніл (включаючи спіро[2,5]окт-5-еніл, спіро[3,5]нон-6-еніл, спіро[4,5]дец-7-еніл і спіро[5,5]ундец-2-еніл), гетероцикліл (включаючи піперидиніл), спіро-заміщений піперидиніл (включаючи 3-аза-спіро[5,5]ундеканіл і 8-аза-спіро[4,5]деканіл), тіофеніл, дигідросульфонопіраніл, феніл, фураніл, тетрагідропіридил або ди-

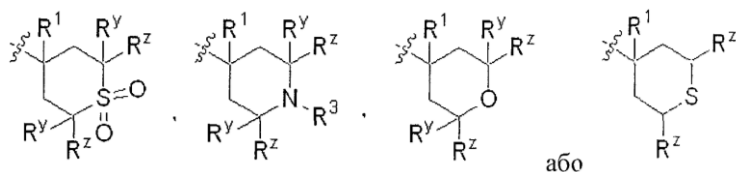


гідропіраніл, кожний з яких може бути незалежно заміщений будь-яким, одним або двома, з наступних замісників: хлором, фтором, гідрокси, $C_{(1-3)}$ алкілом і $C_{(1-4)}$ алкілом (зазначені заміщені циклоалкіли включають 4,4-диметилциклогексеніл, 4,4-діетилциклогексеніл, 4-метилциклогексеніл, 4-етилциклогексеніл, 4-н-пропілциклогексеніл, 4-ізо-пропілциклогексеніл і 4-трет-бутилциклогексеніл; зазначені заміщені піперидиніли включають 4-метилпіперидиніл, 4-етилпіперидиніл, 4-(1'-гідроксіет-2'-ил)піперидиніл і 4,4-диметилпіперидиніл);

Z являє собою H, F або CH_3 ;

J являє собою CH або N;

X являє собою



де R^1 являє собою $-C_{(1-4)}$ алкіл, $-OR^a$, $-CN$, $-NA^1A^2$, $-SO_2CH_3$, $-COOR^a$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2-NA^1A^2$, $-CONA^1A^2$, $-CH_2OR^a$, $-OC_{(1-4)}$ алкіл OR^a , $-NHCH_2CH_2CO_2R^a$, $-NHCH_2CH_2OR^a$, $-NR^aCH_2CH_2NA^1A^2$, $-OC_{(1-4)}$ алкіл NA^1A^2 , $-OCH_2CO_2R^a$, $-CH_2CO_2R^a$, $-CH_2CH_2SO_2C_{(1-4)}$ алкіл, $-SO_2CH_2CH_2NA^1A^2$, $-SOCH_2CH_2NA^1A^2$, $-SCH_2CH_2NA^1A^2$, $-NHCH_2CH_2CH_2NA^1A^2$, феніл, імідазоліл, тіазоліл, 4H-[1,2,4]оксадіазол-5-оніл, 4H-піроло[2,3-b]піразиніл, піридиніл, [1,3,4]оксадіазоліл, 4H-[1,2,4]тріазоліл, тетразоліл, піразоліл, [1,3,5]тріазиніл і [1,3,4]тіадіазоліл;

R^2 і R^y незалежно являють собою H або $-C_{(1-4)}$ алкіл, де обое R^z можуть мати або син, або анти стереохімію; альтернативно, обое R^z у син взає-

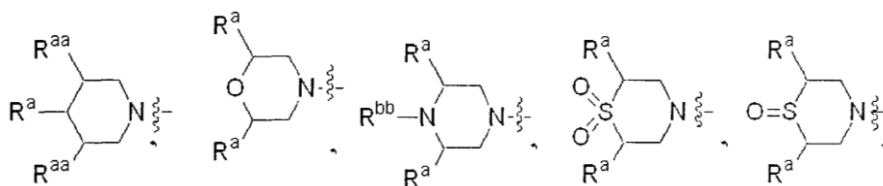
мозв'язку можуть бути взяті разом з утворенням $-(CH_2)_n-$, де n дорівнює 2 або 3;

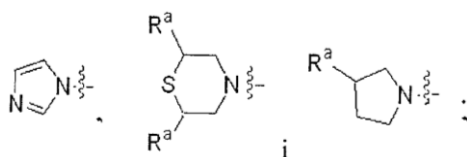
R^3 являє собою H, $C_{(1-4)}$ алкіл, $CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2OR^a$, $-COCH_3$, $CONH_2$ або CO_2R^a ;

A^1 являє собою H, $-C_{(1-4)}$ алкіл або $CH_2CH_2OR^a$;

A^2 являє собою H, $-C_{(1-4)}$ алкіл, COR^a , $CH_2CON(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OR^a$ (включаючи $-CH_2CH_2OCH_3$), $-CH_2CH_2SC_{(1-4)}$ алкіл (включаючи $-CH_2CH_2SCH_3$), $-CH_2CH_2SOC_{(1-4)}$ алкіл (включаючи $-CH_2CH_2SOCH_3$) або $-CH_2CH_2SO_2C_{(1-4)}$ алкіл (включаючи $-CH_2CH_2SO_2CH_3$);

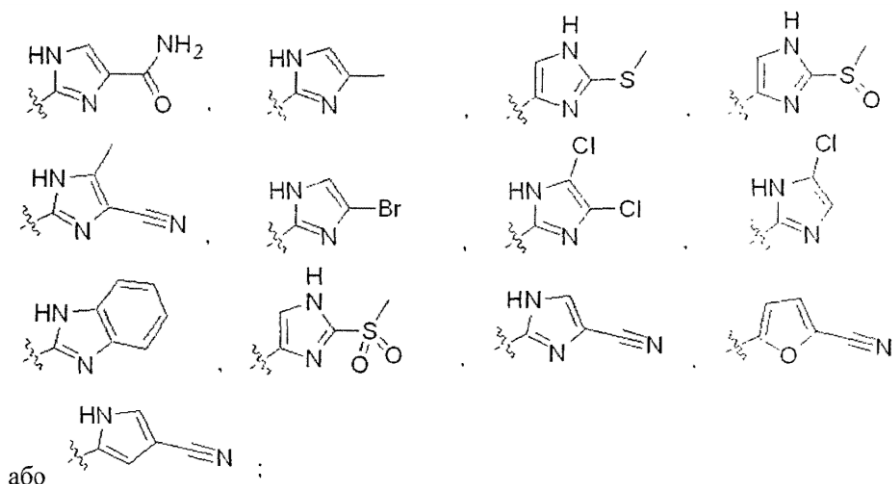
альтернативно, A^1 і A^2 можуть бути взяті разом із приєднаним до них атомом азоту з утворенням гетероциклічного кільця, вибраного з наступних:



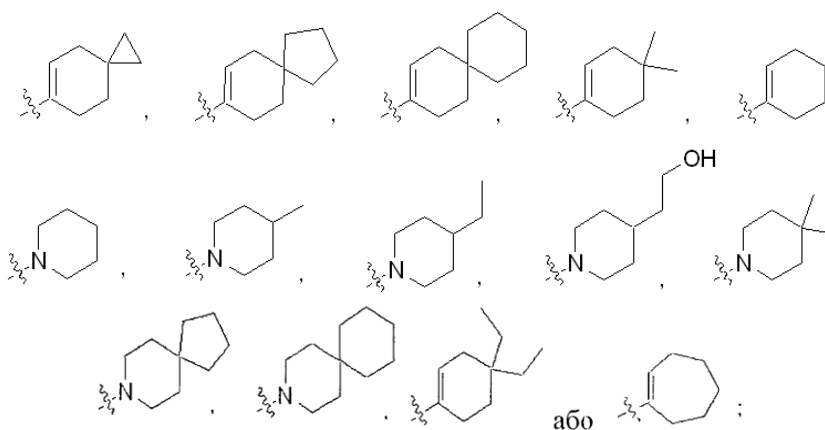


де R^a являє собою H або $C_{(1-4)}$ алкіл;
 R^{aa} являє собою H або $C_{(1-4)}$ алкіл;
 R^{bb} являє собою H, $-C_{(1-4)}$ алкіл, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-C(O)C_{(1-4)}$ алкіл або $-CH_2C(O)C_{(1-4)}$ алкіл.

У переважному варіанті здійснення винаходу:
 W являє собою

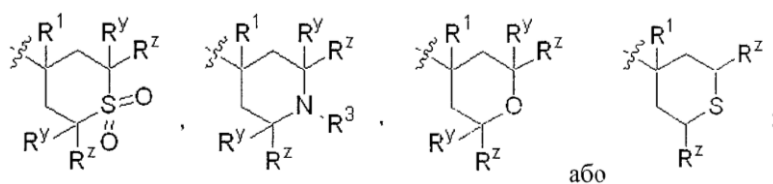


R^2 являє собою



Z являє собою H;
 J являє собою CH або N;

X являє собою



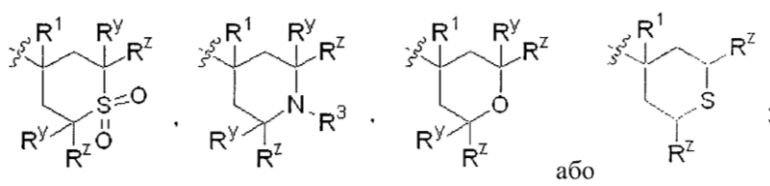
де R^1 являє собою $-OH$, $-CN$, $-NA^1A^2$, $-SO_2CH_3$, $-COOR^a$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2-NA^1A^2$, $-CONA^1A^2$, $-CH_2OR^a$, $-NHCH_2CH_2CO_2R^a$, $-$

$NHCH_2CH_2OR^a$, $-NHCH_2CH_2NA^1A^2$, $-OC_{(1-4)}$ алкіл NA^1A^2 , $-OCH_2CO_2R^a$ або тетразоліл;
 A^1 являє собою H або $-CH_3$;

37

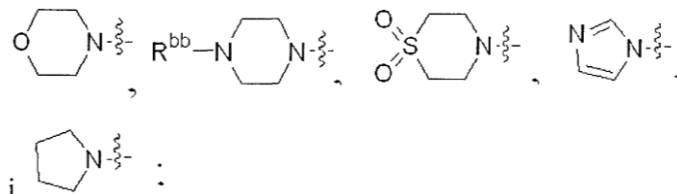
93085

38



де R^1 являє собою -OH, -CN, $-NA^1A^2$, $-SO_2CH_3$, -COOH, $-CO_2CH_3$, $-CH_2-NA^1A^2$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2CO_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2NA^1A^2$, $-OC_{(1-4)}\text{алкіл}NA^1A^2$, $-OCH_2CO_2H$ або тетразоліл;

A^1 являє собою H або $-CH_3$;



R^{bb} являє собою H, $-C_{(1-4)}\text{алкіл}$, $-CH_2CO_2H$ або $-COCH_3$;

R^y являє собою H або $-CH_3$;

R^z являє собою H, $-CH_3$ або можуть бути взяті разом як $-CH_2CH_2-$;

A^2 являє собою H, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-COCH_3$ або $-CH_3$;

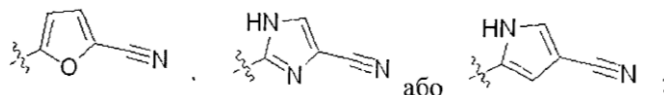
альтернативно, A^1 і A^2 можуть бути взяті разом із приєднанням до них атомом азоту з утворенням гетероциклічного кільця, вибраного з наступних:

R^3 являє собою H, $-COCH_3$, $-CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$ або $-CO_2H$.

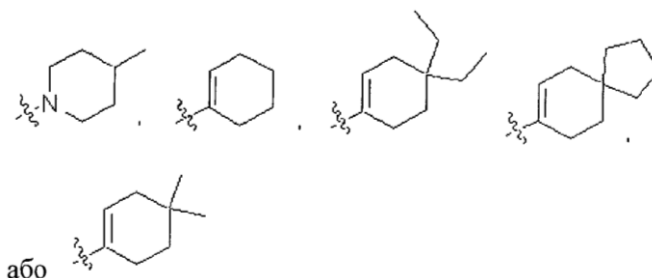
а також їхні сольвати, гідрати, таутмери і фармацевтично прийнятні солі.

В іншому варіанті здійснення винаходу:

W являє собою



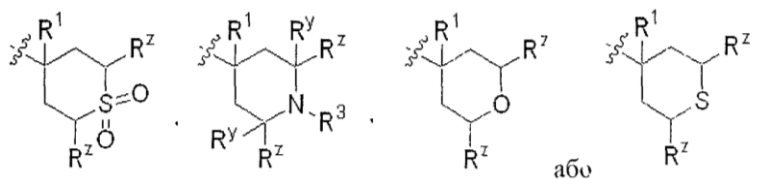
R^2 являє собою



Z являє собою H;

J являє собою CH або N;

X являє собою

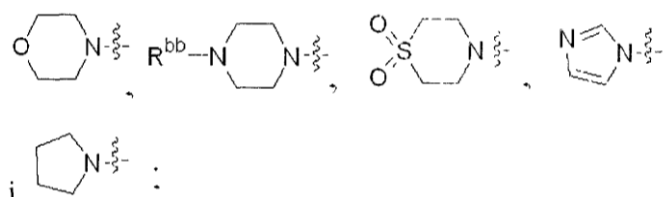


де R^1 являє собою -OH, -CN, $-NA^1A^2$, $-SO_2CH_3$, -COOH, $-CO_2CH_3$, $-CH_2-NA^1A^2$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2CO_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2CH_2NA^1A^2$, $-OC_{(1-4)}\text{алкіл}NA^1A^2$, $-OCH_2CO_2H$ або тетразоліл;

A^1 являє собою H або $-CH_3$;

A^2 являє собою H, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-COCH_3$ або $-CH_3$;

альтернативно, A^1 і A^2 можуть бути взяті разом із приєднанням до них атомом азоту з утворенням гетероциклічного кільця, вибраного з наступних:



R^{bb} являє собою H, $-C_{(1-4)}$ алкіл, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ або $-\text{COCH}_3$;

R^y являє собою H або $-\text{CH}_3$;

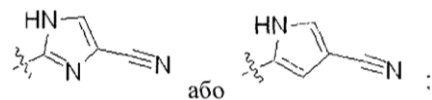
R^z являє собою H, $-\text{CH}_3$ або можуть бути взяті разом як $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^3 являє собою H, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$ або $-\text{CO}_2\text{H}$;

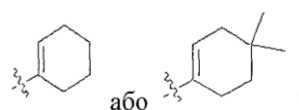
а також їхні сольвати, гідрати, таутомери і фармацевтично прийнятні солі.

В іншому варіанті здійснення винаходу:

W являє собою



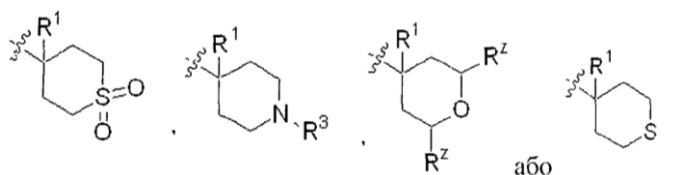
R^2 являє собою



Z являє собою H;

J являє собою CH або N;

X являє собою



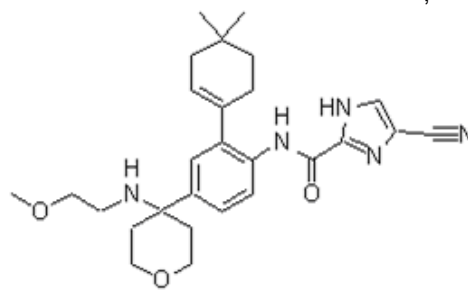
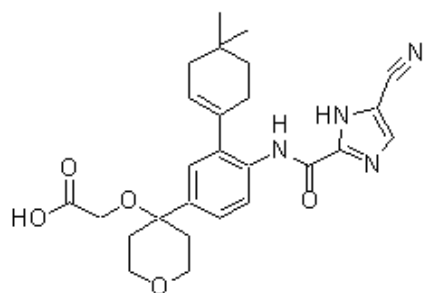
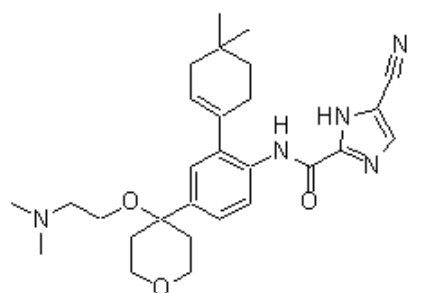
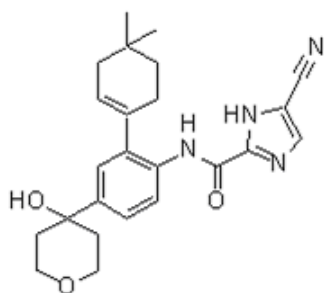
де R^1 являє собою $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOH}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$ -морфолініл, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, морфолініл, піперазиніл, N-метилпіперазиніл, піперазиніл- $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ або тетразоліл;

R^2 являє собою H або $-\text{CH}_3$;

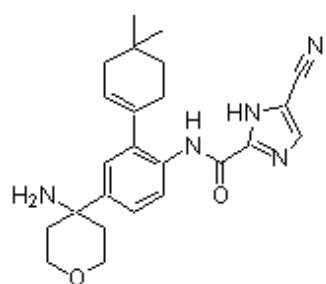
R^3 являє собою $-\text{COCH}_3$ або $-\text{CO}_2\text{H}$;

і їхні сольвати, гідрати, таутомери і фармацевтично прийнятні солі.

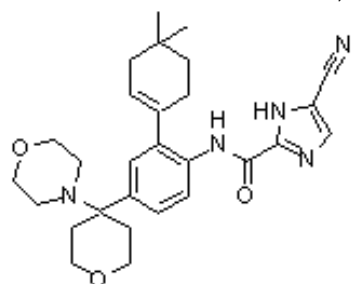
Інший варіант здійснення винаходу належить до сполуки, вибраної із групи, що складається з:



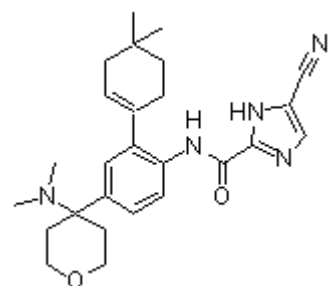
43



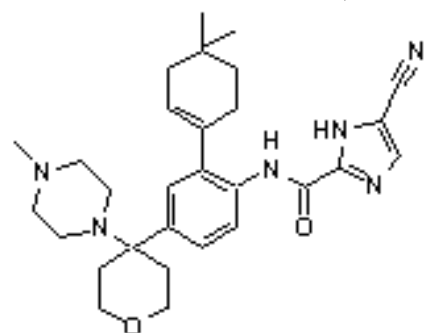
;



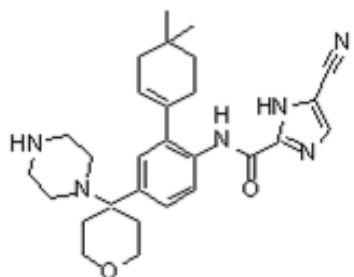
;



;



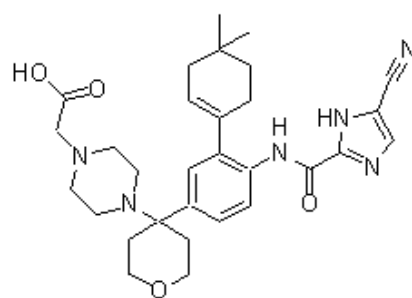
;



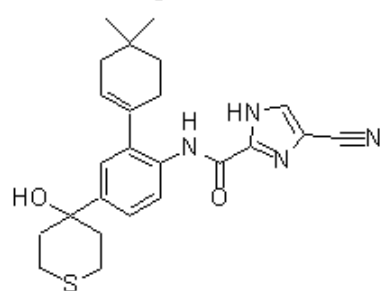
;

93085

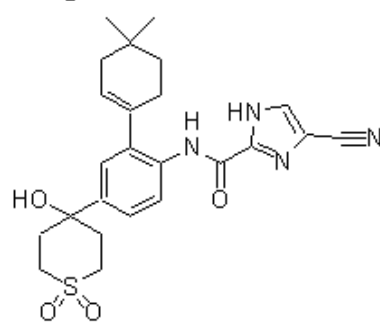
44



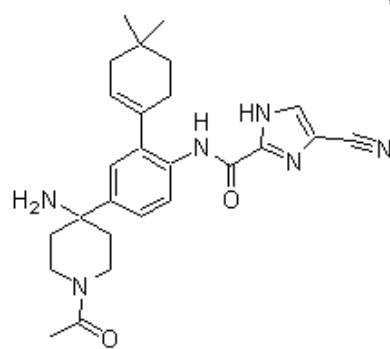
;



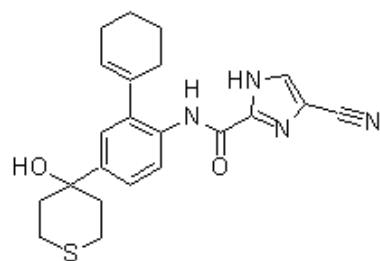
;



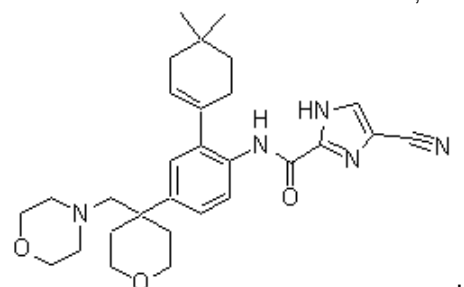
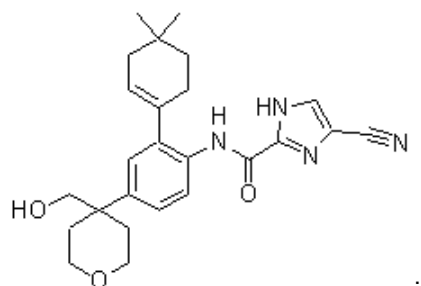
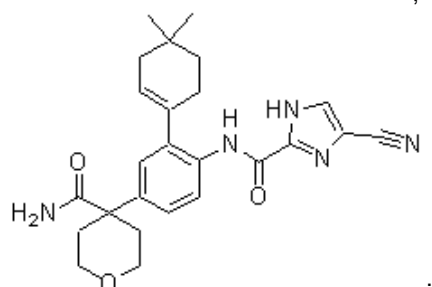
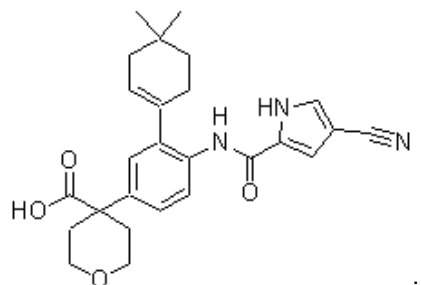
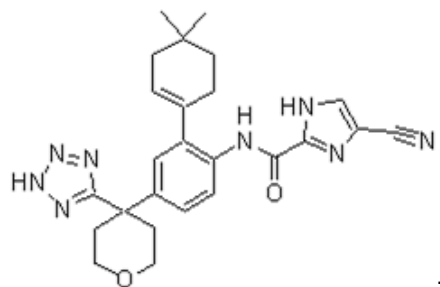
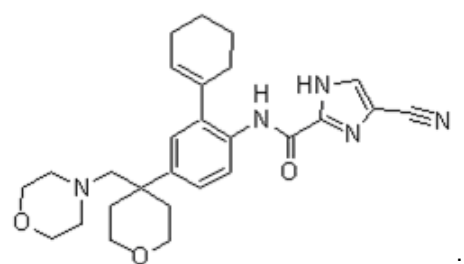
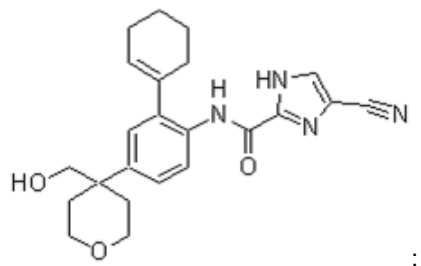
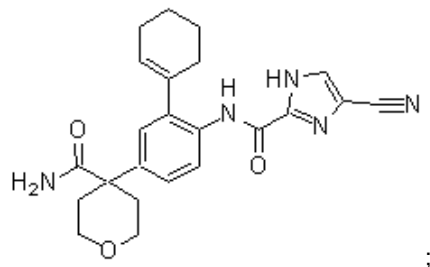
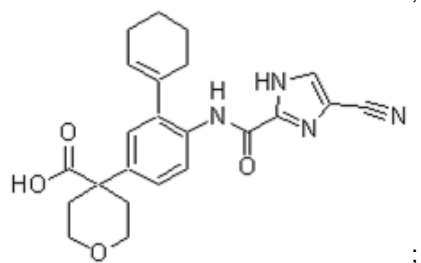
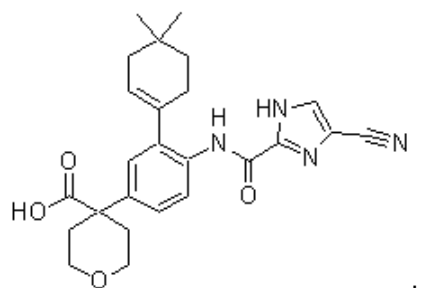
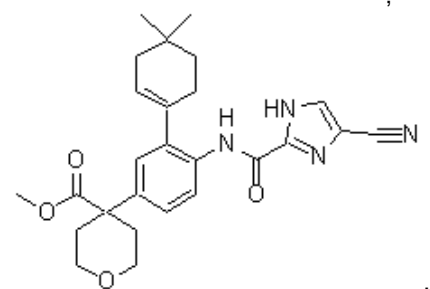
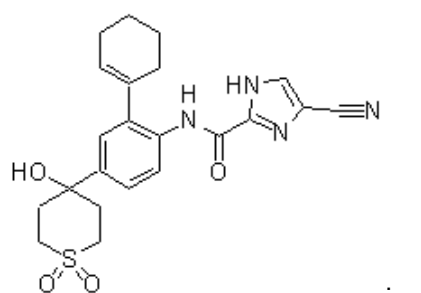
;



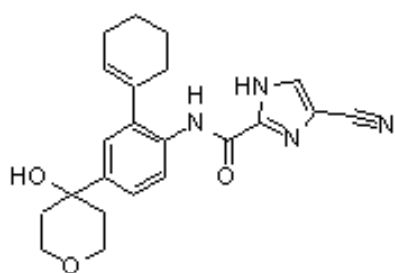
;



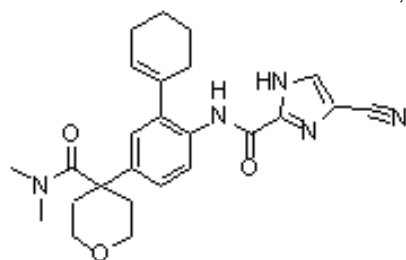
;



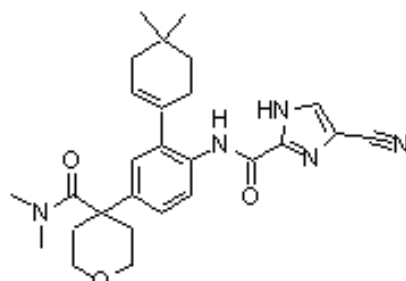
47



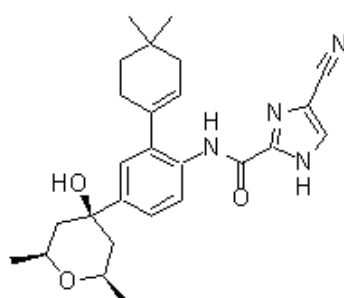
;



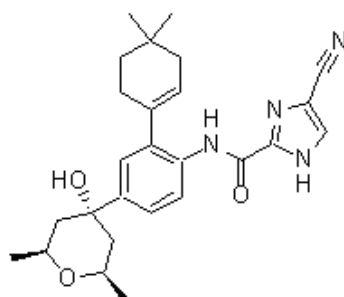
;



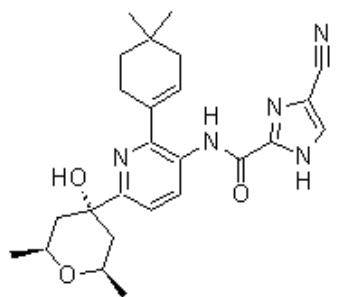
;



;



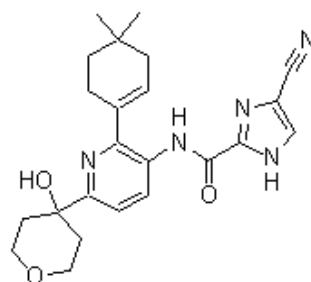
;



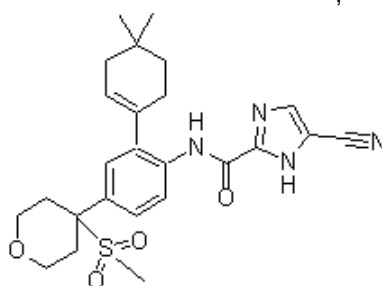
;

93085

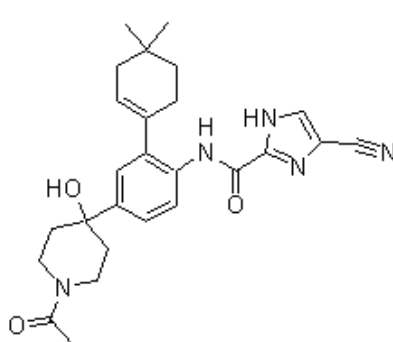
48



;



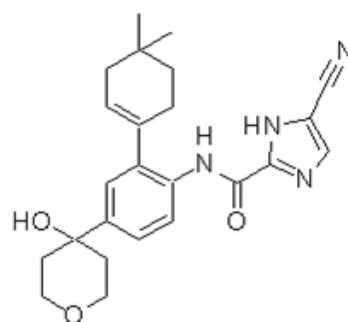
;



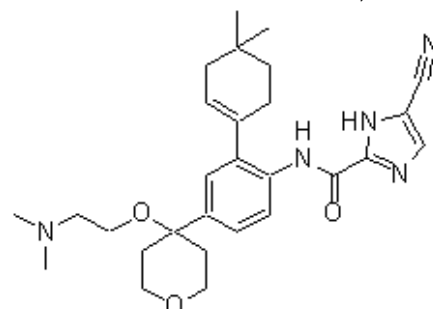
;

і її сольвати, гідрати, таутмери і фармацевтично прийнятні солі.

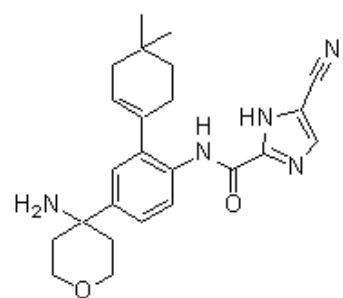
Інший варіант здійснення за винаходом являє собою сполуку, вибрану з групи, що включає:



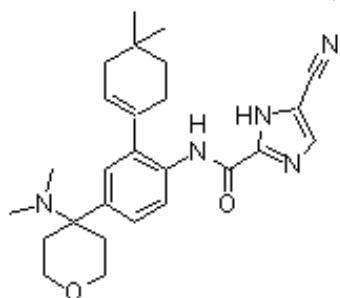
;



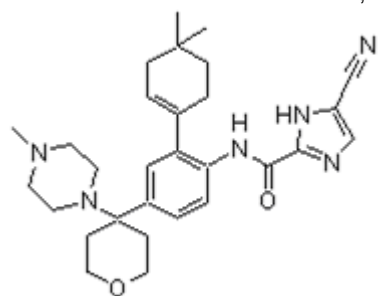
;



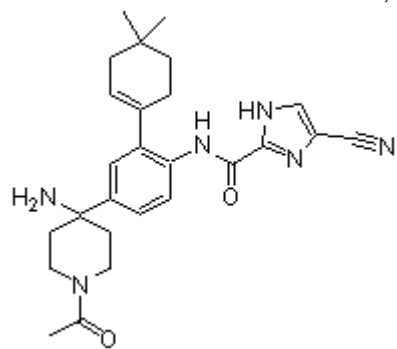
;



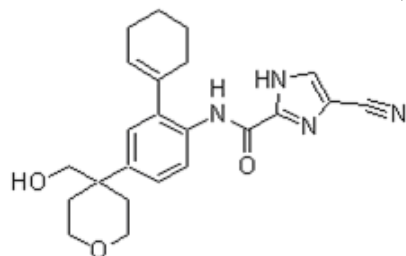
;



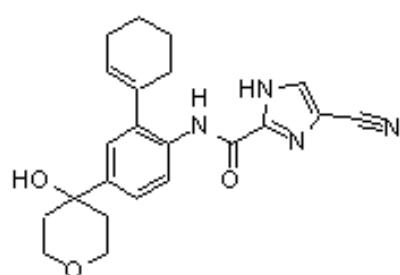
;



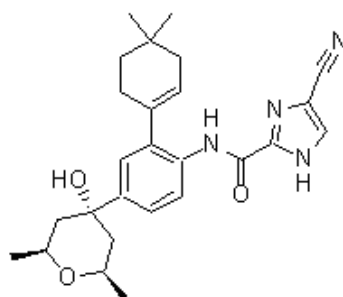
;



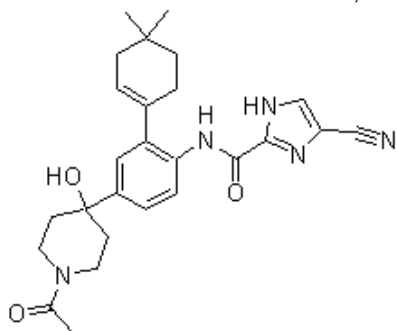
;



;



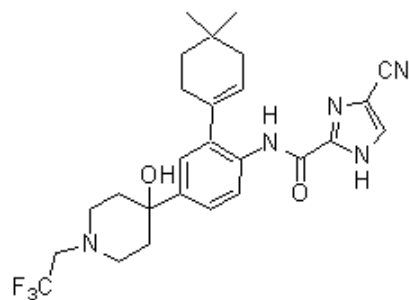
;



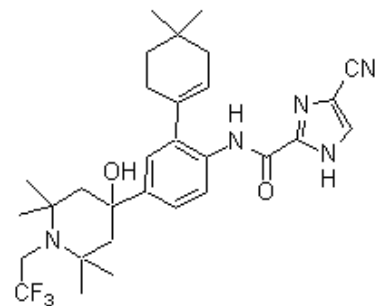
;

і її сольвати, гідрати, таутомери і фармацевтично прийнятні солі.

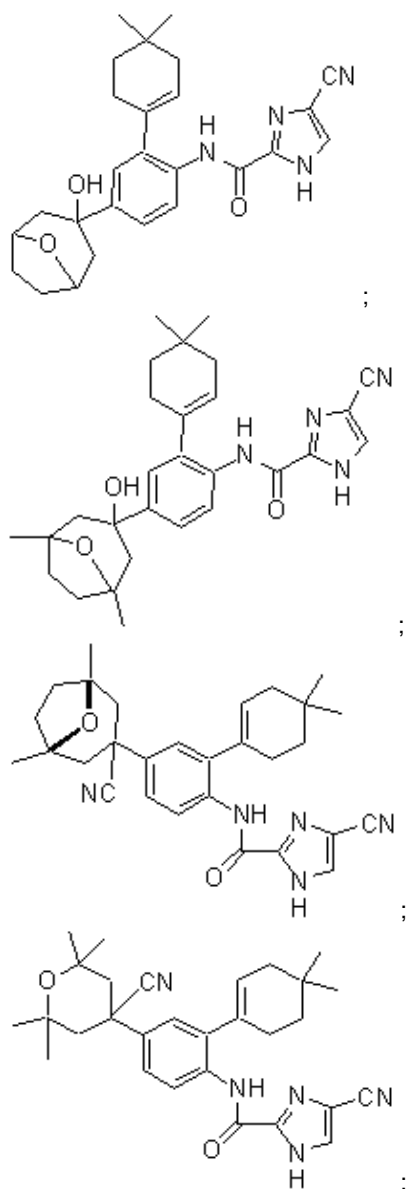
Інший варіант здійснення винаходу належить до сполуки, вибраної із групи, що складається з:



;



;



і її сольвати, гідрати, таутомери і фармацевтично прийнятні солі.

Винахід також належить до способів інгібування активності протеїнтирозинкінази у ссавця шляхом введення терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї сполуки формули I. Переважною тирозинкіназою є c-fms.

Даний винахід, крім того, включає енантіомерні, діастереомерні і таутомерні форми всіх сполук формули I, а також їх рацемічні суміші. Більш того, деякі сполуки, представлені формулою I, можуть бути проліками, тобто похідними діючого лікарського засобу, що мають поліпшеними в порівнянні з діючим лікарським засобом і терапевтичною активністю. Проліки перетворюються *in vivo* у діючі лікарські засоби за допомогою ферментативних або хімічних процесів.

I. Визначення

Термін «алкіл» належить до радикалів з лінійним і розгалуженим ланцюгом, що містить до 12 атомів вуглецю, переважно, до 6 атомів вугле-

цю, якщо не зазначено іншого, і включає без обмеження метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, гексил, ізогексил, гептил, октил, 2,2,4-триметилпентил, ноніл, децил, ундецил і додецил.

Термін «циклоалкіл» належить до насиченого або частково ненасиченого кільця, утвореного 3-8 атомами вуглецю. У кільці необов'язково може бути присутнім до 4 алкільних замісників. Приклади включають циклопропіл, 1,1-диметилциклобутил, 1,2,3-триметилциклопентил, циклогексил, циклопентеніл, циклогексеніл і 4,4-диметилциклогексеніл.

Термін «алкіламіно» належить до аміногрупи, що містить один алкільний замісник, причому аміногрупа є точкою приєднання до частини молекули, що залишилася.

Термін «гетероарил» належить до 5-7-членної моноциклічної або 8-10-членної біциклічної ароматичної кільцевої системи, будь-яке кільце яких може складатися з 1-4 гетероатомів, вибраних з N, O або S, де атоми азоту і сірки можуть існувати в будь-якому можливому окисному стані. Приклади включають бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензотієніл, бензоксазоліл, фурил, імідазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, піразиніл, піразоліл, піридил, піримідиніл, піроліл, хінолініл, тіазоліл і тієніл.

Термін «гетероатом» належить до атома азоту, атома кисню або атома сірки, причому атоми азоту і сірки можуть існувати в будь-якому можливому окисному стані.

Термін «алкокси» належить до радикалів з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить до 12 атомів вуглецю, якщо не зазначено іншого, зв'язаних з атомом кисню. Приклади включають метокси, етокси, пропокси, ізопропокси і бутокси.

Термін «спіро-заміщений циклоалкеніл» належить до пари циклоалкільних кілець, що мають один загальний атом вуглецю, в якій щонайменше одне з кілець є частково ненасиченим, наприклад:



II. Терапевтичне застосування

Сполуки формули I являють собою нові ефективні інгібітори протеїнтирозинкіназ, таких як c-fms, і можуть використовуватися для профілактики і лікування розладів, що виникають у результаті дій зазначених кіназ.

Даний винахід також належить до способів інгібування протеїнтирозинкінази, що включають приведення в контакт протеїнтирозинкінази з ефективною інгібувальною кількістю щонайменше однієї сполуки формули I. Переважною тирозинкіназою є c-fms. Сполуки за даним винаходом також є інгібіторами активності тирозинкінази FLT3. В одному з варіантів здійснення інгібування протеїнтирозинкінази щонайменше однією сполукою формули I об'єднане з відомим інгібітором тирозинкіназ.

У різних варіантах здійснення даного винаходу протеїнтирозинкінази, що інгібуються сполуками формули I, розташовані в клітинах, в організмі ссавця або *in vitro*. У випадку ссавців, включаючи людей, вводять терапевтично ефективну кількість фармацевтично прийнятної форми щонайменше однієї сполуки формули I.

Даний винахід також належить до способів лікування раку у ссавців, включаючи людей, шляхом введення терапевтично ефективної кількості фармацевтично прийнятної композиції щонайменше однієї сполуки формули I. Представлені як приклад види раку включають, без обмеження, гострий мієлолейкоз, гострий лімфоцитарний лейкоз, рак яєчників, рак матки, рак передміхурової залози, рак легень, рак молочної залози, рак товстої кишки, рак шлунку і гістіоцитарний ретикулоендотеліоз. Даний винахід також належить до способів лікування визначених предракових станів, включаючи мієлофіброз. В одному з варіантів здійснення даного винаходу ефективну кількість щонайменше однієї сполуки формули I вводять у поєднанні з ефективною кількістю хімотерапевтичного засобу.

Даний винахід також належить до способів лікування і профілактики утворення метастазів раку, включаючи, без обмеження, рак яєчників, рак матки, рак передміхурової залози, рак молочної залози, рак легень, рак товстого кишечника, рак шлунку і гістіоцитарний ретикулоендотеліоз.

Даний винахід, крім того, належить до способів лікування остеопорозу, хвороби Педжета та інших захворювань, в яких хворобливість опосередковується резорбцією кістки, включаючи ревматоїдний артрит і інші форми запального артриту, остеоартрит, невдале протезування, остеолітичну саркому, мієлому і метастазування пухлини в кістці, що часто зустрічається при різних видах раку, включаючи, без обмеження, рак молочної залози, рак передміхурової залози і рак товстої кишки.

Даний винахід також належить до лікування болю, зокрема, скелетного болю, обумовленого метастазами пухлини або остеоартритом, а також вісцерального, запального і нейрогенного болю.

Даний винахід також належить до способів лікування серцево-судинних, запальних і аутоімунних захворювань у ссавців, включаючи людей, шляхом введення терапевтично ефективної кількості фармацевтично прийнятної форми щонайменше однієї сполуки формули I. Приклади захворювань із запальним компонентом включають гломерулонефрит, запальне захворювання кишечника, невдале протезування, саркоїдоз, застійне обструктивне захворювання легень, ідіопатичний фіброз легень, астму, панкреатит, ВІЛ-інфекцію, псоріаз, діабет, ангіогенез, пов'язаний з пухлиною, вікову дистрофію жовтої плями, діабетичну ретинопатію, респіраторний дистрофічний синдром, шизофренію або деменцію при хворобі Альцгеймера. Лікування зазначених захворювань сполуками за даним винаходом може бути ефективним. Інші захворювання, для яких лікування може бути ефективним,

включають, без обмеження, атеросклероз і гіпертрофію серця.

Лікування аутоімунних захворювань, таких як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит і інші форми запального артриту, псоріаз, синдром Шегрена, розсіяний склероз або увеїт, також може бути ефективним сполуками за даним винаходом.

Використовуваний у даному описі термін «терапевтично ефективна кількість» означає кількість активної сполуки або фармацевтичного засобу, при якому досягається біологічний або лікувальний ефект у системі тканин, в організмі тварини або людини, що намагається одержати дослідник, ветеринар, або лікар клініцист, що включає послаблення, профілактику, лікування або затримку прояву або розвитку симптомів захворювання або розладу, на яке спрямоване лікування.

При використанні як інгібіторів протеїнтирозинкіназ сполуки за даним винаходом можуть вводитися в ефективній кількості в межах дози приблизно від 0,5 мг до приблизно 10 г, переважно, приблизно від 0,5 до приблизно 5 г, у вигляді добової дози, прийнятої або однократно розділеної на кілька прийомів. Доза, що вводиться, може бути змінена з урахуванням таких факторів, як спосіб введення, загальний стан, вага і вік хворого, що одержує лікування, частота введення і наявність паралельних або незалежних способів лікування.

Для фахівця в даній галузі буде очевидно, що терапевтично ефективна доза сполук за даним винаходом або композиції, що її містить, буде змінюватися в залежності від бажаного ефекту. Отже, оптимальна доза може бути легко визначена фахівцем у даній галузі і буде змінюватися в залежності від конкретної використовуваної сполуки, способу введення, ефективності препарату і стадії захворювання. Крім того, фактори, пов'язані з конкретним хворим, включаючи вік, вагу, дієту і час введення, можуть бути необхідні для зміни величини дози до придатного терапевтичного рівня. Таким чином, вищевказані дози є прикладами доз для усередненого випадку. Зазвичай, можуть бути окремі випадки, коли більш високі або більш низькі рівні доз будуть ефективними, і такі рівні доз будуть також включені в обсяг даного винаходу.

Сполуки формули I можуть бути введені до складу фармацевтичних композицій, що містять будь-які відомі фармацевтично прийнятні носії. Приклади носіїв включають, але ними не обмежуються, будь-які придатні розчинники, дисперсне середовище, покриття, антибактеріальні і протигрибкові засоби і ізотонічні агенти. Приклади ексципієнтів, що також можуть входити до складу композиції, включають наповнювачі, зв'язувальні речовини, розпушувачі і мастильні речовини.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули I включають звичайні нетоксичні солі або четвертинні солі амонію, що утворені неорганічними або органічними кислотами або основами. Приклади таких адитивних солей кислот включають ацетат, адипат, бензоат, бензолсульфонат,

цитрат, камфорат, додецилсульфат, гідрохлорид, гідробромід, лактат, малеат, метансульфонат, нітрат, оксалат, пивалат, пропіонат, сукцинат, сульфат і тартрат. Адитивні солі основ включають солі амонію, солі лужних металів, такі як солі натрію або калію, солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію і магнію, солі органічних основ, такі як солі дициклогексиламіно, і солі з амінокислотами, такими як аргінін. Основні азотомісні групи також можуть бути кватернізовані, наприклад, алкілгалогенідами.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть вводитися будь-яким шляхом, що підходить для цілі введення. Приклади включають введення парентеральним, підшкірним, внутрішньовенним, внутрішньом'язовим, внутрішньоочеревинним, чрезшкірним, трансбукальним або інтраокулярним шляхом. Альтернативно або одночасно, введення може здійснюватися пероральним шляхом. Придатні композиції для парентерального введення включають водні розчини активних сполук у водорозчинній формі, наприклад, у формі водорозчинних солей, кислих розчинів, лужних розчинів, розчинів у декстрозі/воді, ізотонічних розчинів вуглеводів і циклодекстринових комплексів включення.

Даний винахід також належить до способу одержання фармацевтичної композиції, що включає змішування фармацевтично прийнятного носія з будь-якою сполукою за даним винаходом. Крім того, даний винахід належить до фармацевтичних композицій, отриманих шляхом змішування фармацевтично прийнятного носія з будь-якою сполукою за даним винаходом. Використовуваний у даному документі термін "композиція" означає продукт, що містить визначені інгредієн-

ти у визначених кількостях, а також будь-який продукт, що одержують, безпосередньо або побічно, з поєднання визначених інгредієнтів у визначених кількостях.

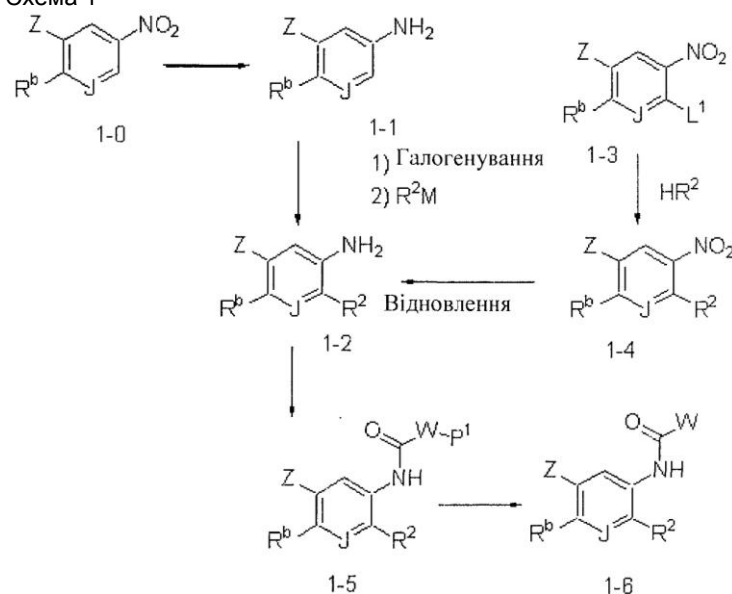
Поліморфи і сольвати

Крім того, сполуки за даним винаходом можуть мати одну або декілька поліморфних або аморфних кристалічних форм, і ці форми також включені в обсяг даного винаходу. Крім того, сполуки можуть утворювати сольвати, наприклад, з водою (тобто гідрати) або зі звичайними органічними розчинниками. Використовуваний у даному документі термін «сольват» означає фізичне зв'язування сполук за даним винаходом з однією або декількома молекулами розчинника. У цьому фізичному зв'язуванні в різному ступені беруть участь йонні і ковалентні зв'язки, у тому числі водневі зв'язки. У деяких випадках сольват може бути виділений, наприклад, якщо одна або декілька молекул розчинника включені до складу кристалічної ґратки кристалічної твердої речовини. Термін «сольват» охоплює як сольват, що знаходиться в розчині, так і сольват, що виділяється. Необмежувальні приклади придатних сольватів включають етанолати, метанолати тощо.

В обсяг даного винаходу також включені сольвати сполук за даним винаходом. Таким чином, у способах лікування за даним винаходом термін «введення» буде включати способи лікування, зменшення інтенсивності або профілактики описаного в даному описі синдрому, розладу або захворювання за допомогою сполук за даним винаходом або їхніх сольватів, які, що очевидно, включені в обсяг даного винаходу, навіть якщо вони конкретно не описані.

Способи одержання

Схема 1



На схемі 1 проілюстрований загальний спосіб одержання сполук формули I, де R^b являє собою X (коли X є у вихідній сполуці або отримана, як показано на схемах нижче), або сполук формули 1-6, де R^b являє собою групу, що видаляється,

(переважно, бром, хлор або фтор), що є ефективними проміжними сполуками, що використовуються в схемах далі. Для ілюстрації способу, представленого на цій схемі, зазначені реагенти й умови для сполук, в яких J являє собою CH.

Фахівець у даній галузі без важкості визначить, що у випадку, коли J являє собою N, можуть знадобитися незначні зміни умов реакцій і кращих реагентів.

Аміни формули 1-1 можуть бути комерційно доступні або можуть бути отримані з нітросполук формули 1-0 шляхом відновлення, використовуючи звичайні способи синтезу (дивися *Reductions in Organic Chemistry*, M. Hudlicky, Wiley, New York, 1984). Переважними умовами є каталітичне гідрування, використовуючи паладієвий каталізатор у придатному розчиннику, такому як метанол або етанол. У випадках, коли R^b являє собою галоген і не доступний у вигляді амінів формули 1-1, нітровідновлення може бути здійснене, використовуючи залізо або цинк у придатному розчиннику, такому як оцтова кислота, або використовуючи залізо і хлорид амонію в етанолі і воді.

Сполуки формули 1-2, де R² являє собою циклоалкіл, можуть бути отримані шляхом ортогогалювання, переважно, бромінування, аміносполук формули 1-1, з наступними, що каталізуються металом реакціями конденсації з бороновими кислотами або ефірами боронових кислот (реакція Сузукі, де R²M являє собою R²B(OH)₂ або ефір боронової кислоти, дивися N. Miyaura and A. Suzuki, *Chem. Rev.*, 95:2457 (1995); A. Suzuki in *Metal-Catalyzed Coupling Reactions*, F. Deiderich, P.H. Stang, Eds., Wiley-VCH, Weinheim (1988)) або реагентами олова (реакції по Стіле, де R²M являє собою R²Sn(алкіл)₃, дивися J. K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 25: 508-524 (1986)) до проміжної галогенової сполуки. Якщо R^b являє собою Br, то йод може бути введений так, щоб він взаємодіяв, переважно, через бром у каталізованих металом реакціях конденсації (якщо J являє собою CH, то ця сполука є комерційно доступною). Переважними умовами для бромовання сполук 1-1 є N-бромсукцинімід (NBS) у придатному розчиннику, такий як N,N-диметилформамід (ДМФ), дихлорметан (DCM) або ацетонітрил. Каталізовані металом реакції конденсації, переважно, реакції Сузукі, можуть бути виконані звичайним способом, переважно, у присутності паладієвого каталізатора, такого як тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (Pd(PPh₃)₄), водної основи, такої як водний розчин Na₂CO₃, і придатного розчинника, такого як толуол, етанол, 1,4-діоксан, диметоксетан (DME) або ДМФ.

Сполуки формули 1-2, в яких R² являє собою циклоалкіламіно (наприклад, піперидино), можуть бути отримані шляхом нуклеофільного ароматичного заміщення груп, що видаляються, L¹ (переважно, фтору або хлору) сполук формули 1-3, що активовані нітрогрупою і циклоалкіламінами (R²H; наприклад, піперидином) у присутності придатної основи, такої як K₂CO₃, N,N-діізопропілетиламін (DIEA) або NEt₃, з одержанням сполук 1-4 і наступним відновленням нітрогрупи, як описано вище.

Потім аміногрупа в сполуках формули 1-2 може бути зв'язана з гетероциклічною кислотою R¹-WCOOH (або її відповідною сіллю R¹-WCOOM², де M² являє собою Li, Na або K), де R¹ являє собою необов'язкову захисну групу (напри-

клад, 2-(триметилсиліл)етоксиметил (SEM), наприклад, якщо W являє собою імідазол, триазол, пірол або бензімідазол) або R¹ відсутній, наприклад, якщо W являє собою фуран. (Перелік захисних груп W показаний у документі Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., NY (1991)). Конденсація може бути виконана звичайними способами утворення амідного зв'язку (для огляду, дивися: M. Bodansky and A. Bodansky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, NY (1984)) або взаємодією з хлорангідридами R¹-WCOCl або активованими складними ефірами R¹-WCO₂R^q (де R^q являє собою групу, що видаляється, таку як пентафторфеніл або N-сукцинімід) з утворенням сполук формули 1-5. Переважними умовами проведення реакцій конденсації з R¹-WCOOH або R¹-WCOOM² є: у випадку, якщо W являє собою фуран (необов'язкова захисна група R¹ відсутня), оксаліл хлорид у дихлорметані (DCM) із ДМФ як каталізатор з утворенням хлорангідриду WCOCl і наступне зв'язування в присутності триалкіламіну, такого як N,N-діізопропілетиламін (DIEA); у випадку якщо W являє собою пірол (необов'язкова захисна група R¹ відсутня), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид (EDCI) і 1-гідроксибензотриазол (HOBt); і у випадку, якщо W являє собою імідазол, пірол або бензімідазол (необов'язковий R¹ є присутнім) переважними умовами є гексафторфосфат бромтрипіролідінофосфонію (PyBroP) і DIEA у розчиннику, такому як DCM або ДМФ.

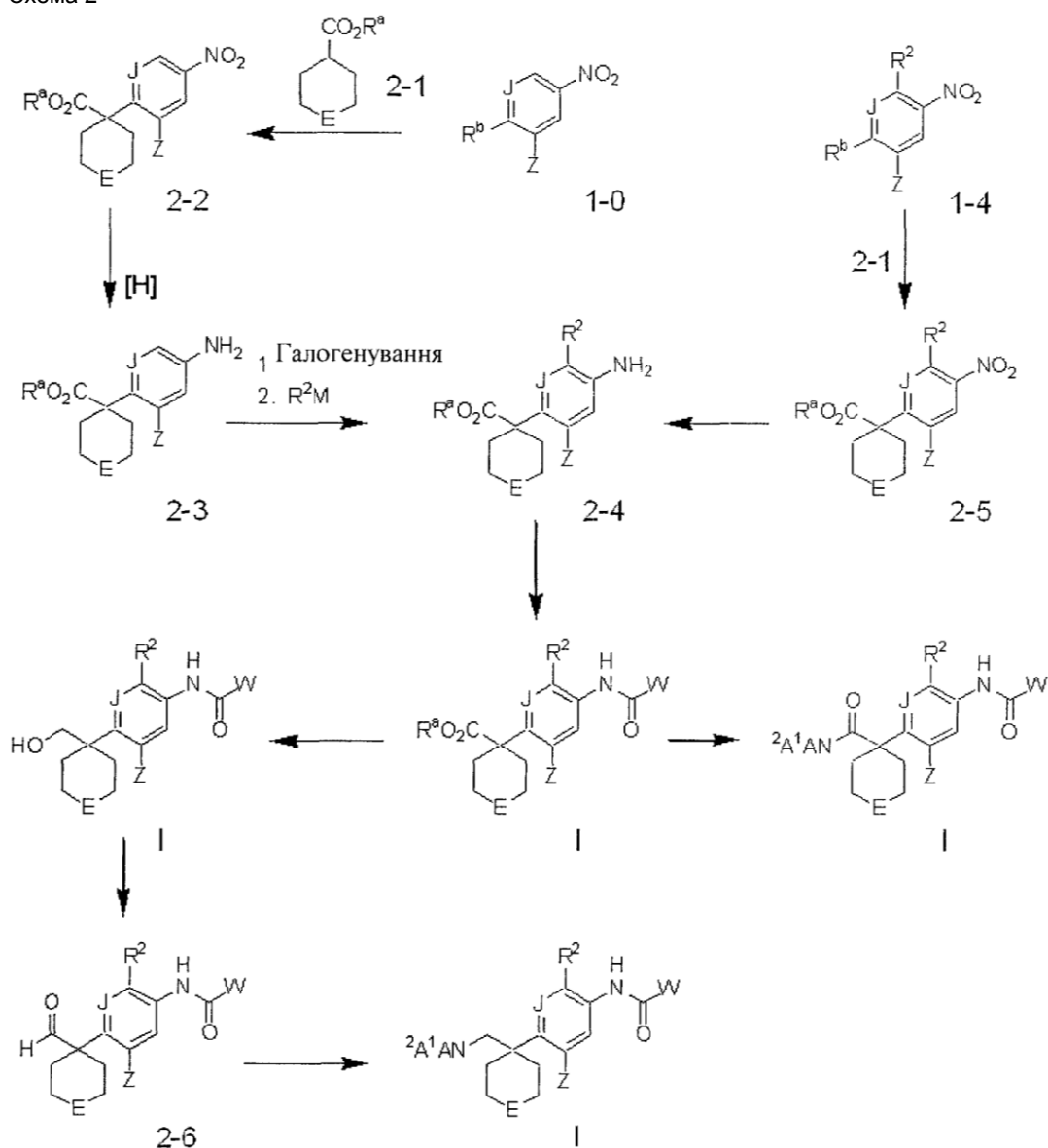
У випадку, коли W у сполуках формули 1-5 містить необов'язкову захисну групу R¹, як зазначено вище, вона може бути вилучена на цій стадії з одержанням сполук формули 1-6. Наприклад, якщо W являє собою імідазол, захищений на азоті групою SEM, група SEM може бути вилучена або за допомогою кислотних реагентів, таких як трифтороцтова кислота (ТФО), або джерела фториду, такого як фторид тетрабутиламонію (TBAF) (дивися Greene and Wuts вище).

І, нарешті, зрозуміло, що сполуки формули I (тобто, формули 1-6, де R^b являє собою X) можуть бути додатково піддані перетворенню в похідні. Приклади додаткового одержання похідних, включають, але ними не обмежуються: у випадку, коли сполуки формули I містять ціаногрупу, ця група може бути гідролізована до амідів або кислот у кислих або основних середовищах; у випадку, коли сполуки формули I містять складний ефір, складний ефір може бути гідролізований до кислоти, і кислота може бути перетворена до амідів способами утворення амідного зв'язку, описаними вище. Аміді можуть бути перетворені на аміни шляхом реакції Куртіуса або Шмідта (для огляду дивися, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 44(33), 5188-5240, (2005)) або аміни можуть бути отримані шляхом відновлення ціаногруп (*Synthesis*, 12, 995-6, (1988) і *Chem. Pharm. Bull.*, 38(8), 2097-101, (1990)). Кислоти можуть бути відновлені до спиртів, і спирти можуть бути окислені до альдегідів і кетонів. Переважні умови відновлення карбонової кислоти в присутності ціано-

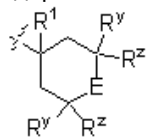
групи включають боргідрид натрію і етил хлорформіат у тетрагідрофурані (ТГФ); і окислення спирту може бути виконане, використовуючи реагент періодинан Десс-Мартіна (Adv. Syn. Catalysis, 346, 111-124 (2004)). Альдегіди і кетони можуть бути піддані взаємодії з первинними або вторинними амінами в присутності відновного агента, такого як триацетоксиборгідрид натрію (дивися J. Org. Chem., 61, 3849-3862, (1996)) з одержанням амінів шляхом відновного амінування. Олефіни можуть бути відновлені шляхом каталітичного гідрування. У випадку, коли сполуки формули I містять сульфід, або ациклічний або циклічний, сульфід може бути додатково окислений до відповідних сульфоксидів або сульфонів.

Сульфоксиди можуть бути отримані окисленням, використовуючи відповідний окисник, такий як один еквівалент мета-хлорпербензойної кислоти (MCPBA), або обробкою NaIO_4 (дивися, наприклад, J. Med. Chem., 46: 4676-86 (2003)), а сульфони можуть бути отримані, використовуючи два еквіваленти MCPBA, або обробкою 4-метилморфолін N-оксидом і каталітичною кількістю тетраоксиду осмію (дивися, наприклад, заявку РСТ WO 01/47919). Також, як сульфоксиди, так і сульфони можуть бути отримані, використовуючи один еквівалент і два еквіваленти H_2O_2 , відповідно, у присутності ізопропоксиду титан(IV) (дивися, наприклад, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1039-1051 (2002)).

Схема 2



На схемі 2 проілюстрований загальний спосіб одержання сполук формули I, де X являє собою



де, R^y і R^z являють собою H, $C_{(1-4)}$ алкіл або OR^a ; E являє собою O, NR^3 , S або SO_2 ; і R^1 являє собою CO_2R^a , CH_2OH , $C(O)NA^1A^2$ і $CH_2NA^1A^2$.

Для ілюстрації способу синтезу, представленого на цій схемі, реагенти й умови визначені для випадку, коли R^y і R^z являють собою H. Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що спосіб може використовуватися для всіх зазначених X, R^y і R^z з невеликими або незначними змінами реагентів і умов. Крім того, хоча реагенти й умови визначені для випадку, коли J являє собою CH, як зазначено на схемі 1 вище, також зрозуміло, що, у випадку, коли J являє собою N, можуть бути використані аналогічні способи синтезу з невеликими змінами.

У випадку, коли R^2 у формулі I являє собою циклоалкіл (включаючи циклоалкеніл), послідовність реакцій починається зі сполуки 2-2, що може бути отримана спочатку обробкою складного ефіру 2-1 (R^a являє собою $C_{(1-4)}$ алкіл) придатною основою, такою як гексаметилдисилазид диліламід літію (LHMDS), або, переважно, діізопропіламід літію (LDA), з наступним нуклеофільним ароматичним заміщенням групи, що видаляється, R^b (переважно, фтору або хлору) на 4-галогеннітрофенільній сполуці 1-0 (як отримано на схемі 1) і одержанням проміжної аніонної сполуки.

Сполуки 2-3 можуть бути отримані з нітросполук 2-2 шляхом відновлення, використовуючи звичайний спосіб синтезу (дивися Reductions in Organic Chemistry, M. Hudlicky, Wiley, New York, 1984). Переважними умовами є каталітичне гідрування, використовуючи палладієвий каталізатор у придатному розчиннику, такому як метанол або етанол.

Сполука 2-4 може бути отримана шляхом орто-галогенування, переважно бромування, аміносполуки 2-4, з наступними реакціями конденсації, що каталізують ся металом, з бороною кислотою або бороонатними складними ефірами (реакція Сузукі, де R^2M являє собою $R^2B(OH)_2$ або складний ефір боронової кислоти) або реагентом на основі олова (реакції Стилі, де R^2M являє собою $R^2Sn(алкіл)_3$), до проміжної сполуки галогену, як описано на схемі 1.

У випадку, коли R^2 у формулі I являє собою циклоалкіламіно (наприклад, піперидино), альтернативний спосіб одержання сполуки 2-4 починається з вихідної речовини 1-4, як описано на схемі 1, де R^b , переважно, являє собою хлор або фтор. Сполука 2-5 може бути отримана зі сполуки 1-4 і сполуки 2-1 аналогічним способом, як описано для перетворення сполуки 1-0 на сполуку 2-2. Потім сполука 2-4 може бути отримана зі сполуки 2-5 відновленням нітрогрупи, використовуючи звичайний спосіб синтезу, як описано на схемі 1 для перетворення сполуки 1-0 у сполуку 1-1.

Сполука формули I, де R^1 являє собою складний ефір (R^a являє собою $C_{(1-4)}$ алкіл), може бути отримана зі сполуки 2-4 спочатку шляхом конденсації з карбоновими кислотами $R^1-WCOOH$, потім видаленням необов'язкової захисної групи R^1 способами, описаними на схемі 1 для перетворення сполуки 1-2 у 1-6.

Ці сполуки формули I, де R^1 являє собою складний ефір (R^a являє собою $C_{(1-4)}$ алкіл), можуть бути додатково гідролізовані відповідним реагентом на основі гідроксиду металу, таким як гідроксид натрію, з одержанням сполуки формули I, де R^1 являє собою кислоту (R^a являє собою H).

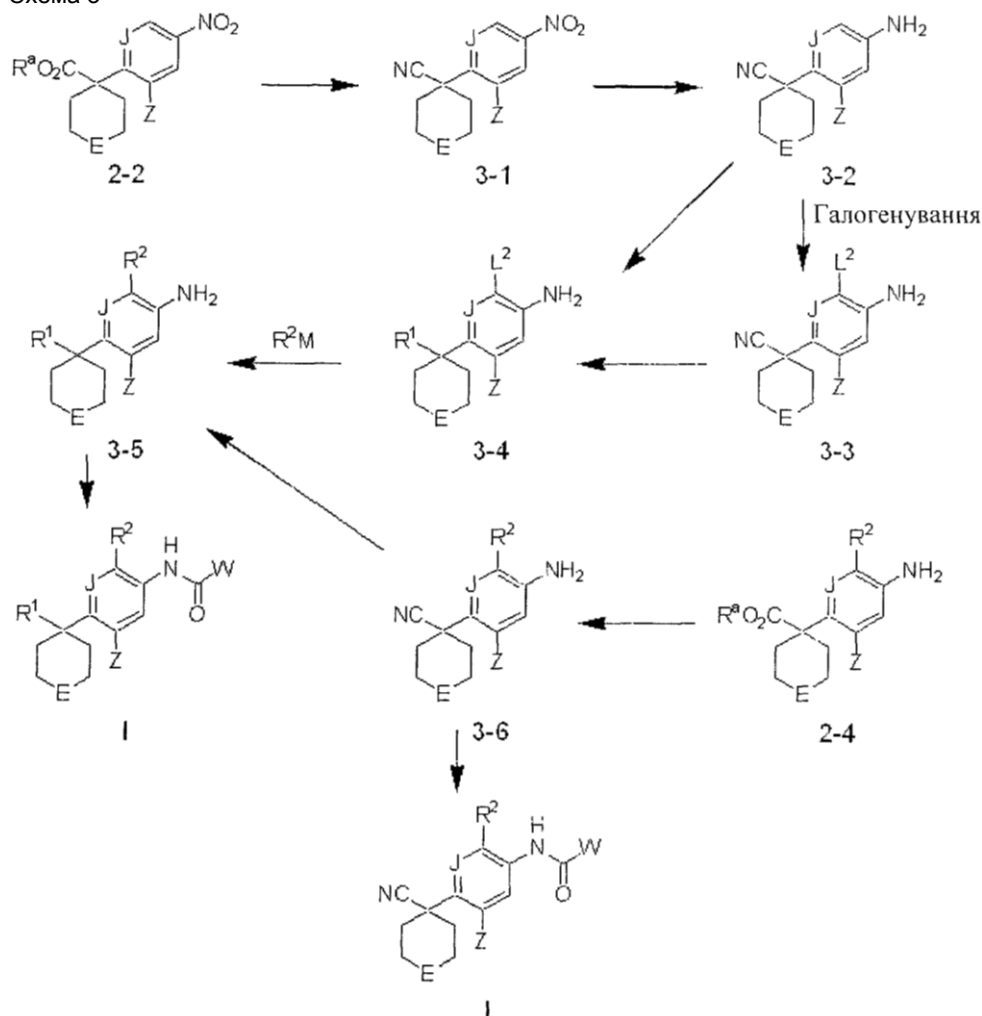
Сполуки формули I, де R^1 являє собою амід (R^1 являє собою $C(O)NA^1A^2$), можуть бути отримані зі сполук формули I, де R^1 являє собою кислоту (R^a являє собою H), спочатку обробкою алкіл хлорформіатом, таким як етил хлорформіат, потім взаємодією проміжного активованого ацилкарбонату з придатним первинним або вторинним аміном (HNA^1A^2). Аналогічно, сполуки формули I, де R^1 являє собою гідроксиметильну групу, можуть бути отримані взаємодією вказаного проміжного активованого ацилкарбонату з придатним відновлювальним реагентом, таким як $NaBH_4$ (дивися, наприклад, Tetrahedron, 62(4), 647-651; (2006)).

Сполуки формули I, де R^1 являє собою гідроксиметил (R^1 являє собою CH_2OH), можуть бути додатково перетворені в альдегід 2-6 шляхом окислення, наприклад, реакцією окислення за Swern (J. Am. Chem. Soc. 102, 1390 (1980)), або, переважно, реакцією окислення періодинамом Десс-Мартіна (дивися, наприклад, Tetrahedron Lett., 29, 995 (1988); J. Org. Chem., 55, 1636 (1990)).

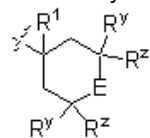
Альдегід 2-6 може взаємодіяти з відповідними первинними і вторинними амінами (HNA^1A^2) у присутності придатних відновлювальних реагентів, таких як $NaBH_4$ або $NaBH_3CN$, або, переважно, $NaBH(OAc)_3$, звичайними способами відновного амінування, як описано на схемі 1, з утворенням сполук формули I, де R^1 являє собою амінометильну групу (R^1 являє собою R^1 являє собою $CH_2NA^1A^2$).

Зрозуміло, що функціональні групи сполук на цій схемі можуть бути додатково перетворені в похідні цих груп, як представлено на схемі 1.

Схема 3



На схемі 3 проілюстрований спосіб одержання сполук формули I, де X являє собою



де R^y і R^z являють собою H, $C_{(1-4)}$ алкіл або OR^a ; E являє собою O, NR^3 , S або SO_2 ; і R^1 являє собою -CN або гетероарил.

Для ілюстрації способу синтезу, представленого на цій схемі, реагенти й умови визначені для випадку, коли R^y і R^z являють собою H. Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що спосіб може використовуватися для всіх зазначених X, R^y і R^z з невеликими або незначними змінами реагентів і умов. Крім того, хоча реагенти й умови визначені для випадку, коли J являє собою CH, як зазначено на схемі 1 вище, також зрозуміло, що, у випадку, коли J являє собою N, можуть бути використані аналогічні способи синтезу з невеликими змінами.

Складний ефір 2-2 (R^a являє собою $C_{(1-4)}$ алкіл) може бути гідролізований відповідним реагентом на основі гідроксиду металу, таким як

гідроксид натрію, з одержанням кислоти 2-2 (R^a являє собою H). Кислота 2-2 може бути перетворена на нітрil 3-1 звичайними способами, що, як правило, починаються з активації кислоти, перетворення на амід або гідроксамат, з наступною дегідрацією (дивися, наприклад, J. Med. Chem., 33(10), 2828-41; (1990)), або, переважно, в одну стадію, обробкою сульфонамідом і тіонілхлоридом у придатному розчиннику, такому як сульфолан (дивися, Tetrahedron Lett., 23(14), 1505-08; (1982)). Сполука 3-2 може бути отримана зі сполуки 3-1 звичайними способами відновлення, переважно, каталітичним гідруванням, як описано на схемі 1.

Сполука 3-3 (L^2 являє собою галоген) може бути отримана шляхом орто-галогенування, переважно, бромовання, аміну 3-2. Переважними умовами бромовання сполуки 3-2 є N-бромсукцинімід (NBS) у придатному розчиннику, такому як N,N-диметилформамід (ДМФ), дихлорметан (DCM) або ацетонітрil.

На цій стадії ціаногрупа в сполуці 3-3 може бути перетворена на ненасичений гетероцикл 3-4 шляхом [2+3] циклічної конденсації 1,3 або диполі [2+4] циклічної конденсації дієну або гетеродієну,

як показано на схемі 3а. В таблиці 1 представлені різні гетероцикли, що можуть бути отримані, використовуючи умови, описані в посиланнях, наведених у таблиці.

У випадку, коли ненасичений наведений гетероцикл є інертним до галогенування, альтернативний шлях одержання сполуки 3-4 включає обробку нітрилу 3-2 способом, описаним безпосередньо вище спочатку з утворенням ненасиченого гетероциклу, а потім галогенуванням для введення L^2 у сполуки 3-4. Сполука 3-5 може бути отримана шляхом каталізованих металом реакцій конденсації сполуки 3-4 з бороновими кислотами або боронатними складними ефірами (реакція Сузукі, де R^2M являє собою $R^2B(OH)_2$ або складний ефір боронової кислоти) або реагентами на основі олова (реакція Стіла, де R^2M являє собою $R^2Sn(алкіл)_3$). Реакції конденсації, каталізовані металом, переважно реакція Сузукі, можуть бути виконані звичайними способами, як описано на схемі 1.

У випадку, коли R^2 у формулі I являє собою циклоалкіламіно (наприклад, піперидино), альтернативний спосіб одержання сполуки 3-5 починається з вихідної речовини 2-4, як отримано на схемі 2. Складний ефір 2-4 (R^a являє собою $C_{(1-4)алкіл}$) може бути гідролізований відповідним

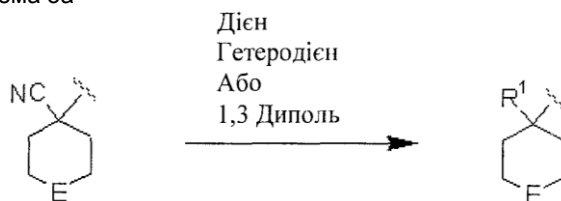
реагентом на основі гідроксиду металу, такого як гідроксид натрію, з одержанням кислоти 2-4 (R^a являє собою H). Кислота 2-4 може бути перетворена на нітрil 3-6 способами, описаними для перетворення сполуки 2-2 у сполуку 3-1. Сполука 3-6 може бути перетворена на сполуку 3-5 способами, описаними для перетворення сполуки 3-3 на сполуку 3-4.

Сполуки формули I, де R^1 являє собою нітрil (R^1 являє собою CN), можуть бути отримані зі сполуки 3-6 спочатку шляхом конденсації з карбоновими кислотами $R^1-WCOOH$, потім шляхом видалення необов'язкової захисної групи R^1 способами перетворення сполуки 1-2 на сполуку 1-6, описаними на схемі 1.

Аналогічно, сполуки формули I, де R^1 являє собою ненасичений гетероцикл, можуть бути отримані зі сполуки 3-5 у дві стадії, тобто конденсацією з карбоною кислотою $R^1-WCOOH$, а потім видаленням необов'язкової захисної групи, як описано на схемі 1, для перетворення сполуки 1-2 на сполуку 1-6.

Зрозуміло, що функціональні групи сполук, представлених на цій схемі, можуть бути додатково перетворені на похідні цих груп, як показано на схемі 1.

Схема 3а



Таблиця 1

Номер	Назва	R^1 структура	Посилання:
1	Імідазол		Патентна заявка США 2005101785
2	Тіазол		J. Med. Chem., 48(6), 2167-2175; (2005)
3	4Н-[1,2,4]Оксадіазол-5-он		Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13(6), 1989-2007 (2005)
4	4Н-Піроло[2,3-b]піразин		Journal of Medicinal Chemistry, 46(2), 222-236; (2003)
5	Піридин		Journal of Organic Chemistry, 67(13), 4414-4422; (2002)







6	[1,3,4]Оксадіазол		<i>Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals</i> , 16(5), 753-9; (1979)
7	4Н-[1,2,4]Триазол		<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 13(24), 4361-4364; (2003)
8	Тетразол		Європейська патентна заявка 648759
9	Піразол		<i>Journal of Organic Chemistry</i> , 54(3), 635-40; (1989)
10	[1,3,5]Триазин		<i>Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal</i> , 22(12), 1469-75; (1988)
11	[1,3,4]Тіадіазол		<i>Ger. Offen.</i> , 102004009933

Схема 4

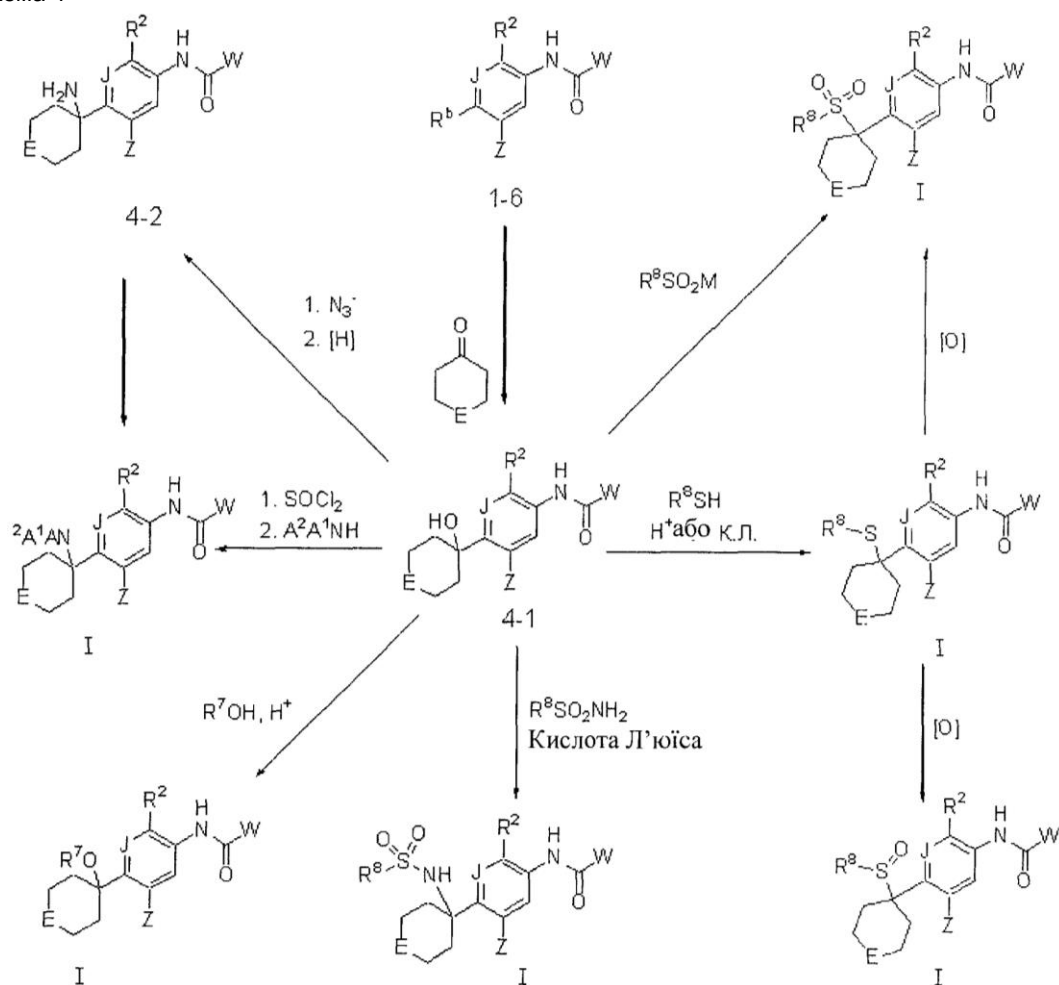
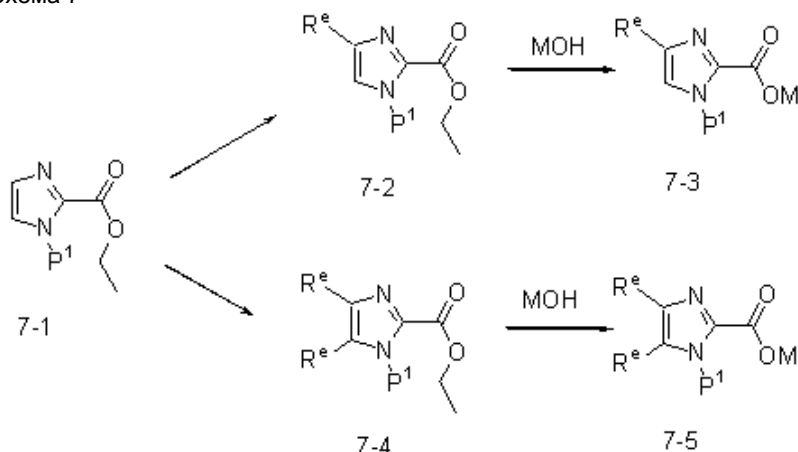


Схема 7



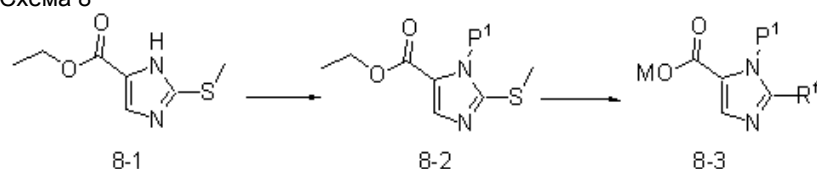
На схемі 7 показаний спосіб одержання 2-імідазолкарбоксилатів формули 7-3 або 7-5, де R^e являє собою або хлор бром, а М являє собою Н, Li, К або Na, що використовуються як проміжні сполуки в синтезі сполук формули I, де W являє собою імідазол.

Спочатку сполуки формули 7-1 одержують шляхом введення захисної групи в комерційно доступний етил імідазолкарбоксилат способами, описаними на схемі 6, переважно, за допомогою групи SEM.

Сполуки формули 7-2 одержують взаємодією сполук формули 7-1 з одним еквівалентом відпо-

відного галогенуючого реагенту, такого як NBS або NCS, у придатному розчиннику, такому як CH₃CN, DCM або ДМФ, при 25°C. Сполуки формули 7-4 одержують взаємодією сполук формули 7-1 із двома еквівалентами відповідного галогенуючого реагенту, такого як NBS або NCS, у придатному розчиннику, такому як CH₃CN або ДМФ, при температурі між 30°C і 80°C. Потім імідазоли формули 7-3 і формули 7-5 одержують з відповідних складних ефірів шляхом гідролізу, як описано на схемі 6.

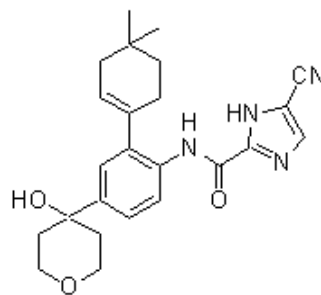
Схема 8



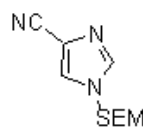
На схемі 8 проілюстрований спосіб одержання імідазолів формули 8-3, де R^f являє собою -SCH₃, -SOCH₃ або -SO₂CH₃, М являє собою Н, Li, К або Na, що використовують як проміжні сполуки в синтезі сполук формули I, де W являє собою імідазол.

В імідазол 8-1 (WO 1996011932) введена захисна група способами, описаними на схемі 6, переважно, захисна група SEM, з одержанням сполук формули 8-2. Гідроліз складного ефіру способом, описаним на схемі 6, дає сполуки формули 8-3, де R^f являє собою -SCH₃. Окислення 2-метилтіоімідазолів формули 8-2 одним еквівалентом відповідного окисника з наступним гідролізом складного ефіру згідно зі способом, представленим на схемі 6, дає сполуки формули 8-3, де R^f являє собою -SOCH₃. Окислення двома еквівалентами відповідного окисника з наступним гідролізом складного ефіру згідно зі способом, представленим на схемі 6, дає сполуки формули 8-3, де R^f являє собою -SO₂CH₃. Переважний реагент для окислення являє собою MCPBA у DCM. Посилання на перетворення сульфідів на сульфоксиди і сульфони представлені на схемі 1.

Приклад 1
[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-(4-гідрокситетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 5-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти

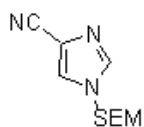


а) 1-(2-Триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-4-карбонітрил



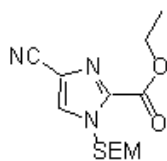
У посудину поміщали імідазол-4-карбонітрил (0,50 г, 5,2 ммоль) (Synthesis, 677, 2003), хлорид 2-(триметилсиліл)етоксиметил (SEMCl) (0,95 мл, 5,3 ммоль), K_2CO_3 (1,40 г, 10,4 ммоль) і ацетон (5 мл) і перемішували протягом 10 годин при кімнатній температурі. Суміш розбавляли EtOAc (20 мл), промивали водою (20 мл), насиченим сольовим розчином (20 мл), і органічний шар сушили над $MgSO_4$. Сирий продукт елюювали на картриджі 20-г SPE (діоксид кремнію) сумішшю 30% EtOAc/гексан з одержанням 0,80 г (70%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. Мас спектр (CI (CH_4), m/z): Обчисл. для $C_{10}H_{17}N_3OSi$, 224,1 (M+H), знайдено 224,1.

b) 2-бром-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-4-карбонітрил



До розчину 1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-4-карбонітрилу (0,70 г, 3,1 ммоль) (отриманий на попередній стадії) у CCl_4 (10 мл) додавали N-бромсукцинімід (NBS) (0,61 г, 3,4 ммоль) і азобіс(ізобутиронітрил) (AIBN) (кат.) і суміш нагрівали при температурі 60°C протягом 4 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (30 мл), промивали $NaHCO_3$ (2×30 мл) і насиченим сольовим розчином (30 мл), органічний шар сушили над Na_2SO_4 і потім концентрували. Вказану в заголовку сполуку елюювали на картриджі 20-г SPE (діоксид кремнію) сумішшю 30% EtOAc/гексан з одержанням 0,73 г (77%) твердого продукту жовтого кольору. Мас спектр (CI (CH_4), m/z): Обчисл. для $C_{10}H_{16}Br_3OSi$, 302,0/304,0 (M+H), знайдено 302,1/304,1.

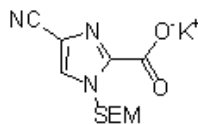
с) Етиловий ефір 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



До розчину 2-бром-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-4-карбонітрилу (0,55 г, 1,8 ммоль) (отриманий на попередній стадії) у тетрагідрофурані (ТГФ) (6 мл) при температурі -40°C додавали по краплях розчин 2M ізо-PrMgCl у ТГФ (1 мл). Реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 10 хв при температурі -40°C і потім охолоджували до температури -78°C і додавали етил ціаноформіат (0,30 г, 3,0 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш гасили насиченим водною NH_4Cl , розбавляли EtOAc (20 мл), промивали насиченим сольовим розчи-

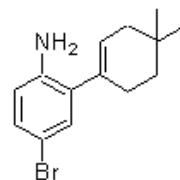
ном (2×20 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і потім концентрували. Вказану в заголовку сполуку піддавали елююванню на картриджі 20-г SPE (діоксид кремнію) сумішшю 30% EtOAc/гексан з одержанням 0,40 г (74%) безбарвного масла. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $C_{13}H_{21}N_3O_3Si$, 296,1 (M+H), знайдено 296,1.

d) 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоксилат, калієва сіль



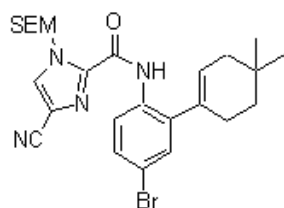
До розчину етилового ефіру 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (0,40 г, 1,3 ммоль) (отриманий на попередній стадії) в етанолі (3 мл) додавали 6M розчин KOH (0,2 мл, 1,2 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 10 хв, а потім концентрували з одержанням 0,40 г (100%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту жовтого кольору. 1H -ЯМР (CD_3OD ; 400 МГц) δ 7,98 (с, 1H), 5,92 (с, 2H), 3,62 (м, 2H), 0,94 (м, 2H), 0,00 (с, 9H). Мас спектр (ESI-neg, m/z): Обчисл. для $C_{11}H_{16}KN_3O_3Si$, 266,1 (M-K), знайдено 266,0.

e) 4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніламін



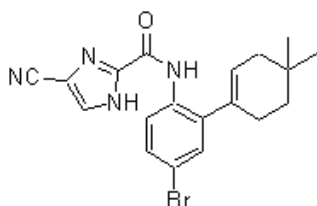
У посудину поміщали 4-бром-2-йодфеніламін (1,10 г, 3,70 ммоль), 4,4-диметилциклогексен-1-ілборонову кислоту (0,630 г, 4,07 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (0,24 г, 5 ммоль%), 2M Na_2CO_3 (16 мл), EtOH (16 мл) і толуол (32 мл) і нагрівали при температурі 80°C протягом 6 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (100 мл), промивали насиченим водною $NaHCO_3$ (2×100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл), і органічний шар сушили над Na_2SO_4 і упарювали. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 10% EtOAc/гексан, з одержанням 0,680 г (66%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла світло-жовтого кольору. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $C_{14}H_{18}Br$, 280,1 (M+H), знайдено 280,1.

f) [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



До суспензії 4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніламіну (0,640 г, 2,29 ммоль) (отриманого на попередній стадії) і калієвої солі 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоксилату (0,700 г, 2,30 ммоль) (отриманої в цьому прикладі на стадії (d)) у DCM (12 мл) додавали DIPEA (0,800 мл, 4,60 ммоль) і PyBrOP (1,29 г, 2,76 ммоль), і суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 10 годин. Суміш розбавляли DCM (50 мл), промивали NaHCO_3 (2×50 мл), і органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Вказану в заголовку сполуку піддавали елююванню на картриджі 20- μ SPE сумішшю 1:1 DCM/гексан з одержанням 1,04 г (86%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{Br}_4\text{O}_2\text{Si}$, 529,1 (M+H), знайдено 529,1.

g) [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



До розчину [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]аміду 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (0,95 г, 1,80 ммоль) (отриманого на попередній стадії) у 10 мл DCM додавали 0,4 мл EtOH і 10 мл TFO, і суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Суміш концентрували і розтирали в Et_2O з одержанням 0,68 г (95%) твердого продукту білого кольору: ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 11,23 (ушир. с, 1H), 9,52 (ушир. с, 1H), 8,27 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,41 (дд, $J=2,3, 8,7$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,82 (м, 1H), 2,28 (м, 2H), 2,10 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,08 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Br}_4\text{O}$, 399,1 (M+H), знайдено 399,0.

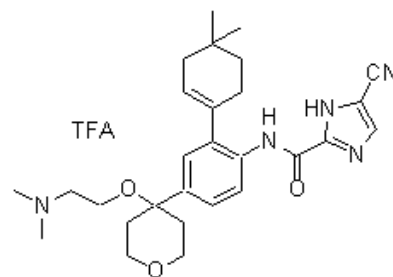
h) [2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-(4-гідрокситетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

До суспензії [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (0,550 г, 1,38 ммоль) (отриманого на попередній стадії) у 20 мл ТГФ при температурі -40°C додавали ізо-PrMgCl (1,40 мл, 2,80 ммоль, 2М в ТГФ) і розчин потім нагрівали до температури 0°C і перемішували

протягом 10 хв. Розчин потім охолоджували до температури -78°C і протягом 5 хв по краплях додавали tre-BuLi (2,15 мл, 3,65 ммоль, 1,7М в пентані) відразу після чого негайно додавали тетрагідропіран-4-он (0,650 мл, 7,05 ммоль). Через 5 хв при температурі -78°C реакційну суміш гасили насиченим розчином NH_4Cl (20 мл), екстрагували EtOAc (3×20 мл) і сушили над Na_2SO_4 . Вказану в заголовку сполуку очищували флеш-хроматографією (силікагель), елюючи сумішшю 50% EtOAc/DCM, з одержанням 0,460 г (79%) твердого продукту білого кольору. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 14,28 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,98 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J=8,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,67 (м, 1H), 5,03 (с, 1H), 3,83-3,66 (м, 4H), 2,31-2,22 (м, 2H), 2,04-1,92 (м, 4H), 1,58-1,46 (м, 4H), 1,01 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$, 421,2 (M+H), знайдено 421,1.

Приклад 2

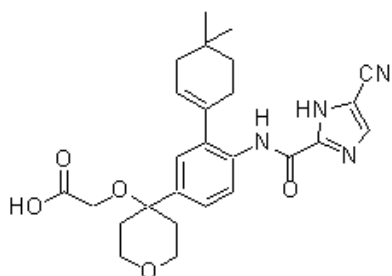
[4-[4-(2-Диметиламіноетокси)тетрагідропіран-4-іл]-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти, сіль трифтороцтової кислоти



До суспензії [2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)-4-(4-гідрокситетрагідропіран-4-іл)феніл]аміду 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (48,0 мг, 0,114 ммоль) (отриманого в прикладі 1 на стадії (h)) у 1 мл DCM додавали 2-диметиламіноетанол (0,114 мл, 1,14 ммоль), TFO (0,130 мл, 1,17 ммоль), і суміш нагрівали до температури 50°C протягом 8 годин. Суміш концентрували, і вказану в заголовку сполуку очищували ОФ-ВЕРХ на колонці C18, елюючи лінійним градієнтом 30-50% CH_3CN у суміші 0,1% TFO/ H_2O протягом 12 хв, з одержанням 14 мг (20%) твердого продукту білого кольору. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,21 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,35 (дд, $J=8,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,67 (м, 1H), 3,83-3,66 (м, 4H), 3,30-3,15 (м, 4H), 2,76 (с, 6H), 2,26-2,20 (м, 2H), 2,12-1,94 (м, 6H), 1,51 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,00 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$, 492,3 (M+H), знайдено 492,0.

Приклад 3

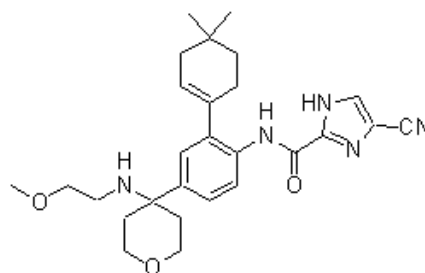
{4-[4-[(5-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)аміно]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]тетрагідропіран-4-ілоксі}оцтова кислота



До суспензії [2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)-4-(4-гідрокситетрагідропіран-4-іл)феніл]аміду 5-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти (48,0 мг, 0,114 ммоль) (отриманого в прикладі 1 на стадії (h)) у 1 мл DCM додавали метил гліколят (0,215 мл, 2,78 ммоль), ТФО (0,036 мл, 0,464 ммоль), і суміш перемішували протягом 8 годин при кімнатній температурі. Суміш концентрували, і метиловий ефір вказаної в заголовку сполуки елюювали на колонці 10-g SPE сумішню 50% EtOAc/гексан. Отриманий складний ефір розчиняли в 1 мл MeOH, додавали 2Н КОН (0,30 мл, 0,60 ммоль), і суміш перемішували протягом 8 годин при кімнатній температурі. Вказану в заголовку сполуку очищували ОФ-ВЕРХ на колонці C18, елюючи лінійним градієнтом суміші 30-60% CH₃CN у 0,1% ТФО/H₂O протягом 12 хв, з одержанням 13 мг (30%) твердого продукту білого кольору. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,34 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,37 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,79 (м, 1H), 4,03-3,94 (м, 2H), 3,88-3,80 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 2,35-2,27 (м, 2H), 2,13-2,06 (м, 4H), 1,60 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,11 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для C₂₆H₃₀N₄O₅, 477,2 (M-H), знайдено 477,2.

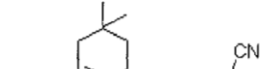
Приклад 4

{2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-[4-(2-метоксietиламіно)тетрагідропіран-4-іл]феніл}амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



До суспензії [2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)-4-(4-гідрокситетрагідропіран-4-іл)феніл]аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманого в прикладі 1 на стадії (h)), 50,0 мг, 0,120 ммоль) у 1,5 мл DCM при температурі 0°C додавали SOCl₂ (26,0 мкл, 0,360 ммоль) в атмосфері Ar. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, суміш охолоджували до температури 0°C. Потім до реакційної суміші додавали 2-метоксіетиламін (104 мкл, 1,20 ммоль), і отриману суміш перемішували при температурі 0°C протягом 2 годин. Суміш розбавляли EtOAc (30 мл) і промивали H₂O (2×10 мл) і насиченим сольовим розчином (10 мл). Після висушування над Na₂SO₄ і концентрування у вакуумі залишок очищували хроматографією на силікагелі (1-4% MeOH/DCM) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (36,8 мг, 65%) у вигляді твердого продукту білого кольору. ¹H-ЯМР (1:5 CD₃OD/CDCl₃; 400 МГц): δ 8,31 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,70 (с, 1H), 7,30 (дд, 1H, J=8,6, 2,3 Гц), 7,20 (д, 1H, J=2,3 Гц), 5,77 (м, 1H), 3,94 (м, 2H), 3,69 (м, 2H), 3,41 (т, 2H, J=6,1 Гц), 3,28 (с, 3H), 2,38 (т, 2H, J=6,1 Гц), 2,28 (м, 2H), 2,07-2,20 (м, 4H), 1,88 (м, 2H), 1,59 (т, 2H, J=6,3 Гц), 1,10 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для C₂₇H₃₅N₅O₃, 476,3 (M-H), знайдено 476,3.

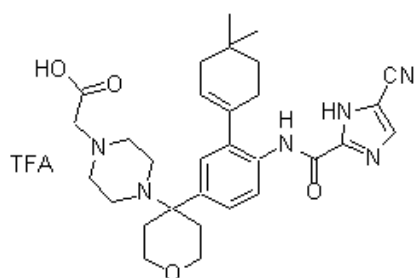
Приклади 5-9 були отримані за способом, описаному в прикладі 4

Приклад	Назва	Структура	Мас. Спектр
5	<i>[4-(4-аміно-тетрагідропіран-4-іл)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти</i>		(ESI, m/z): Обчисл. для C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₂ , 418,2 (М-Н), знайдено 417,9.

6	[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-(4-морфолін-4-іл-тетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		(APCI, m/z): Обчисл. для $C_{28}H_{35}N_5O_3$, 488,3 (М-Н), знайдено 488,4.
7	[4-(4-диметиламіно-тетрагідропіран-4-іл)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		(APCI, m/z): Обчисл. для $C_{26}H_{33}N_5O_2$, 446,3 (М-Н), знайдено 446,5.
8	{2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)тетрагідропіран-4-іл]феніл}амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		(APCI, m/z): Обчисл. для $C_{29}H_{38}N_6O_2$, 501,3 (М-Н), знайдено 501,4.
9	[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-(4-піперазин-1-іл-тетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		(APCI, m/z): Обчисл. для $C_{28}H_{36}N_6O_2$, 487,3 (М-Н), знайдено 487,4.

Приклад 10

(4-{4-[4-[(5-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)аміно]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]тетрагідропіран-4-іл}-піперазин-1-іл)оцтова кислота, сіль трифтороцтової кислоти

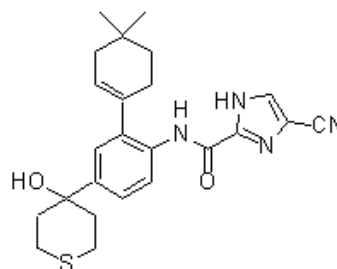


До розчину солі трифтороцтової кислоти [2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)-4-(4-піперазин-1-іл-тетрагідропіран-4-іл)феніл]аміду 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (22 мг, 0,036 ммоль) (отриманої в прикладі 1 на стадії (h)) у DCM (0,3 мл) додавали NEt_3 (0,015 мл, 0,11 ммоль) і етил бромацетат (0,0044 мл, 0,040 ммоль), і суміш перемішували протягом 10 годин при кімнатній температурі. Суміш концентрували, і залишок розчиняли в 1 мл EtOH, додавали 7N KOH (0,031 мл, 0,22 ммоль), і суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Суміш розбавляли 5 мл H_2O , доводили значення

pH до 2, і зазначену в заголовку сполуку очищували ОФ-ВЕРХ на колонці C18, елюючи лінійним градієнтом суміші 20-50% CH_3CN у 0,1% ТФО/ H_2O протягом 10 хв, з одержанням 22 мг (91%) твердого продукту білого кольору. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,41 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,44 (дд, $J=8,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,81 (м, 1H), 4,00-3,92 (м, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,42-3,34 (м, 2H), 3,26-2,86 (м, 8H), 2,70-2,58 (м, 2H), 2,38-2,29 (м, 2H), 2,23-2,05 (м, 4H), 1,60 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,10 (с, 6H). Мас спектр (APCI, m/z): Обчисл. для $C_{30}H_{38}N_6O_4$, 545,3 (М-Н), знайдено 545,3.

Приклад 11

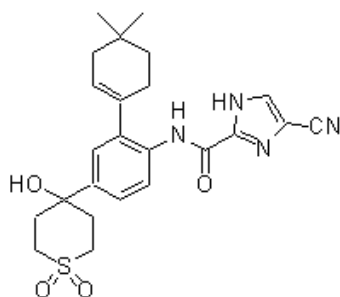
[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-(4-гідрокситетрагідро-тіопіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



До розчину [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманого в прикладі 1 на стадії (g), 120 мг, 0,300 ммоль) у 4 мл ТГФ при температурі -78°C в атмосфері Ar додавали ізопропілмагній хлорид (165 мкл, 0,331 ммоль, 2,0M в ТГФ). Отриману суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 5 хв, знову охолоджуючи до температури -78°C . До суміші додавали трет-бутиллітій (530 мкл, 0,902 ммоль, 1,7M в пентані), і отриману суміш перемішували при температурі -78°C протягом 10 хв. Потім додавали розчин тетрагідротіопіран-4-ону (175 мг, 1,50 ммоль) у 1 мл ТГФ, і реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували на колонці протягом 0,5 години в атмосфері Ar. Суміш обробляли 2 мл насичені розчини NH_4Cl , потім 20 мл EtOAc , промивали насиченим сольовим розчином (10 мл) і сушили (Na_2SO_4). Видалення розчинника при зниженому тиску з наступною флеш-хроматографією залишку на силікагелі (1-2% MeOH/DCM) давало 85,0 мг (65%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. ^1H -ЯМР (CDCl_3 ; 400 МГц): δ 12,62 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,32 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 7,74 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 7,42 (дд, 1H, $J=8,6, 2,3$ Гц), 7,33 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 5,78 (м, 1H), 3,12-3,33 (ушир. с, 2H), 2,46-2,54 (м, 2H), 2,26-2,33 (м, 2H), 2,16-2,22 (м, 2H), 2,00-2,13 (м, 4H), 1,79 (с, 1H), 1,59 (т, 2H, $J=6,3$ Гц), 1,10 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 437,2 (M+H), знайдено 437,2.

Приклад 12

[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-(4-гідрокси-1,1-діоксогексагідро-1 λ^6 -тіопіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

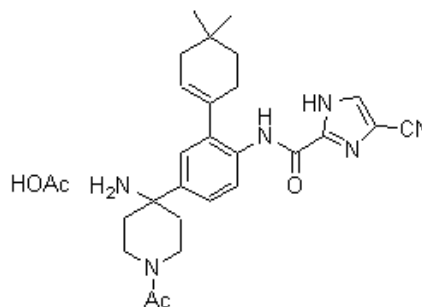


До розчину [2-циклогекс-1-еніл-4-(2-гідрокси-1-гідроксиметилетил)феніл]аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманого в прикладі 11, 45,0 мг, 0,103 ммоль) у 2 мл суміші 3:1 $\text{DCM}/1,4$ -діоксан при температурі -78°C додавали розчин МСРВА (57,0 мг, 0,165 ммоль) у 2 мл суміші 3:1 $\text{DCM}/1,4$ -діоксан. Отриману суміш перемішували при температурі -78°C протягом 3 годин в атмосфері Ar. Після нагрівання до 0°C , реакційну суміш обробляли 2 мл 15%-ного водного розчину $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, потім 2 мл насичені водні розчини NaHCO_3 і екстрагували EtOAc (2×30 мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі сумішшю 1-

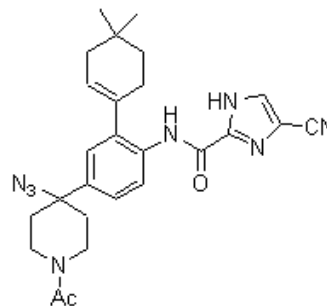
2% MeOH/DCM з одержанням 28 мг (58%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. ^1H -ЯМР (CD_3OD ; 400 МГц): δ 8,26 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 7,83 (с, 1H), 7,40 (дд, 1H, $J=8,6, 2,3$ Гц), 7,31 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 5,74 (м, 1H), 3,57 (тд, 2H, $J=13,4, 3,0$ Гц), 2,95 (м, 2H), 2,60 (тд, 2H, $J=14,4, 3,0$ Гц), 2,29 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 2,07 (м, 2H), 1,58 (т, 2H, $J=6,3$ Гц), 1,08 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, 469,2 (M+H), знайдено 469,1.

Приклад 13

[4-(1-ацетил-4-амінопіперидин-4-іл)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти, сіль оцтової кислоти



а) [4-(1-ацетил-4-азидопіперидин-4-іл)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



До суміші [4-(1-ацетил-4-гідроксіпіперидин-4-іл)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманого в прикладі 35, 40,0 мг, 0,0867 ммоль) і Na_3 (56,3 мг, 0,0867 ммоль) у 2 мл DCM при температурі 0°C в атмосфері Ar додавали ТФО (100 мкл, 1,30 ммоль). Отриману суміш перемішували при температурі 0°C протягом 0,5 години і при кімнатній температурі протягом 2 годин в атмосфері Ar. Оброблену 20 мл EtOAc суміш промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (10 мл), насиченим сольовим розчином (5 мл) і сушили (Na_2SO_4). Видалення розчинника при зниженому тиску і наступна флеш-хроматографія залишку на силікагелі (1-3% MeOH/DCM) давали 40,0 мг (95%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}_2$, 487,3 (M+H), знайдено 487,0.

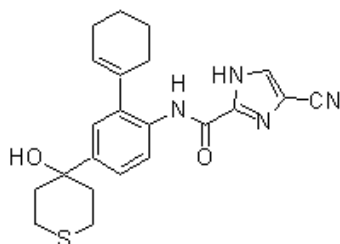
б) [4-(1-ацетил-4-амінопіперидин-4-іл)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-

імідазол-2-карбонової кислоти, сіль оцтової кислоти

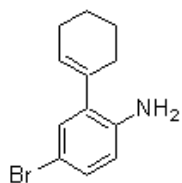
До суміші [4-(1-ацетил-4-азидопіперидин-4-іл)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]аміду 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманого на попередній стадії, 40,0 мг, 0,0822 ммоль) і цинку (54,0 мг, 0,822 ммоль) у 1,6 мл ТГФ додавали оцтову кислоту (0,40 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин в атмосфері Ar. Твердий продукт видаляли фільтруванням на целіті, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі (10% MeOH/DCM) з одержанням 13 мг (30%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. ^1H -ЯМР (CD_3OD ; 400 МГц): δ 8,33 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 7,91 (с, 1H), 7,52 (дд, 1H, $J=8,6$, 2,3 Гц), 7,40 (с, 1H), 5,77 (м, 1H), 3,76-3,98 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 2,46 (м, 2H), 2,32 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,07 (м, 2H), 1,86-2,03 (м, 2H), 1,93 (с, 6H), 1,59 (т, 2H, $J=6,1$ Гц). Мас спектр (ESI-neg, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$, 459,3 (M-H), знайдено 459,5.

Приклад 14

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



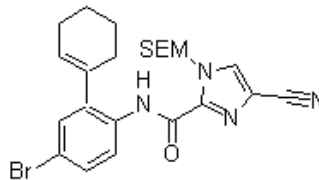
а) 4-Бром-2-циклогекс-1-енілфеніламін



До суміші 4-бром-2-йодфеніламіну (2,00 г, 6,71 ммоль), 2-циклогекс-1-еніл-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолану (1,40 г, 6,71 ммоль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (388 мг, 0,336 ммоль) у 40 мл 1,4-діоксану додавали 2,0М водний розчин Na_2CO_3 (26,8 мл, 53,7 ммоль). Після перемішування при температурі 80°C протягом 5 годин в атмосфері Ar, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Суміш обробляли EtOAc (100 мл), промивали H_2O (3×30 мл) і насиченим сольовим розчином (20 мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі (10-20% EtOAc/гексан) з одержанням 1,47 г (87%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді прозорого масла коричневого кольору. Мас спектр

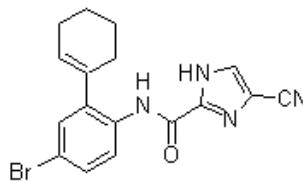
(ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Br}$, 252,0 (M+H), знайдено 252,0.

б) (4-Бром-2-циклогекс-1-енілфеніл)амід 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти



До суміші 4-бром-2-циклогекс-1-енілфеніламіну (отриманого на попередній стадії, 1,23 г, 4,88 ммоль), 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-карбоксилату калію (отриманого в прикладі 1 на стадії d), 1,49 г, 4,88 ммоль) і гексафторфосфату бромтрипіролідинофосфонію (PyBrOP) (2,27 г, 4,88 ммоль) у 25 мл ДМФ додавали N,N-діізопропілетиламін (DIEA) (2,55 мл, 14,6 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин, суміш обробляли 100 мл EtOAc і промивали H_2O (2×30 мл), насиченим сольовим розчином (30 мл) і сушили (Na_2SO_4). Органічний розчинник упарювали, і залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі (5-10% EtOAc/гексан) з одержанням 2,21 г (90%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. ^1H -ЯМР (CDCl_3 ; 400 МГц): δ 9,70 (с, 1H), 8,26 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 7,78 (с, 1H), 7,36 (дд, 1H, $J=8,6$, 2,3 Гц), 7,31 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 5,94 (с, 2H), 5,86 (м, 1H), 3,66 (т, 2H, $J=8,3$ Гц), 2,19-2,33 (м, 4H), 1,75-1,88 (м, 4H), 0,97 (т, 2H, $J=8,3$ Гц), 0,00 (с, 9H).

с) (4-Бром-2-циклогекс-1-енілфеніл)амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти



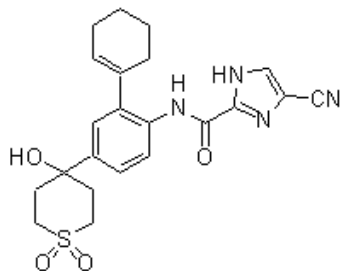
До розчину (4-бром-2-циклогекс-1-енілфеніл)аміду 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманого на попередній стадії, 1,20 г, 2,39 ммоль) у 10 мл DCM (CH_2Cl_2) додавали 0,30 мл EtOH, потім 5,0 мл ТФО. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин, суміш обробляли 20 мл н-пропанолу і концентрували у вакуумі. Залишок розтирали в DCM з одержанням 853 мг (96%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$; 400 МГц): δ 9,80 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,94 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 7,50 (дд, 1H, $J=8,6$, 2,3 Гц), 7,39 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 5,80 (м, 1H), 2,12-2,25 (м, 4H), 1,61-1,77 (м, 4H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Br}_4\text{O}$, 371,0 (M+H), знайдено 371,0.

d) [2-циклогекс-1-еніл-4-(4-гідрокситетрагідротіопіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 11, використовуючи (4-бром-2-циклогекс-1-енілфеніл)амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманий на попередній стадії, 120 мг, 0,323 ммоль) і тетрагідротіопіран-4-он (188 мг, 1,62 ммоль). Хроматографія на силікагелі (1-3% MeOH/DCM) давала вказану в заголовку сполуку (82,3 мг, 62%) у вигляді твердого продукту білого кольору. ^1H -ЯМР (CDCl_3 ; 400 МГц): δ 12,56 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 8,29 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 7,74 (д, 1H, $J=2,5$ Гц), 7,42 (дд, 1H, $J=8,6$, 2,3 Гц), 7,33 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 5,86 (м, 1H), 3,22 (м, 2H), 2,46-2,54 (м, 2H), 2,22-2,33 (м, 4H), 2,16-2,22 (м, 2H), 2,01-2,09 (м, 2H), 1,73-1,89 (м, 5H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 409,2 (M+H), знайдено 409,1.

Приклад 15

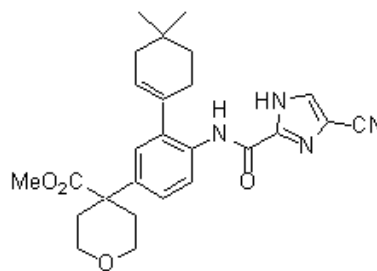
[2-циклогекс-1-еніл-4-(4-гідрокси-1,1-діоксогексагідро-1 λ^6 -тіопіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти



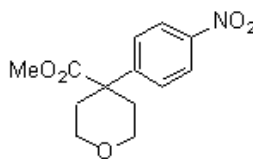
Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 12, використовуючи [2-циклогекс-1-еніл-4-(4-гідрокситетрагідротіопіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманий у прикладі 14 на стадії (d), 60,0 мг, 0,147 ммоль). Хроматографія на силікагелі (10-40% EtOAc/DCM) давала вказану в заголовку сполуку (25,7 мг, 40%) у вигляді твердого продукту білого кольору. ^1H -ЯМР (CD_3OD ; 400 МГц): δ 8,26 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 7,83 (с, 1H), 7,40 (дд, 1H, $J=8,6$, 2,3 Гц), 7,31 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 5,74 (м, 1H), 3,57 (тд, 2H, $J=13,4$, 3,0 Гц), 2,95 (м, 2H), 2,60 (тд, 2H, $J=14,4$, 3,0 Гц), 2,29 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 2,07 (м, 2H), 1,58 (т, 2H, $J=6,3$ Гц), 1,08 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, 469,2 (M+H), знайдено 469,1.

Приклад 16

Метильовий ефір 4-[4-[(4-ціано-1Н-імідазол-2-карбоніл)аміно]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти

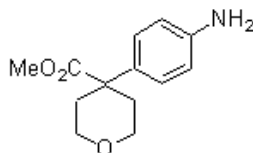


a) Метильовий ефір 4-(4-нітрофеніл)тетрагідропіран-4-карбонової кислоти



До розчину діізопропіламіду літію (12,2 мл, 22,0 ммоль, 1,8 М) у 40 мл ТГФ при температурі -78°C по краплях додавали метильовий ефір тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (2,88 г, 20,0 ммоль). Отриману суміш перемішували при температурі -78°C протягом 15 хв, нагрівали до кімнатної температури. Додавали 1,3-диметилтетрагідропіримідин-2-он (2,69 г, 22,0 ммоль). Реакційну суміш знову охолоджували до температури -78 °C, повільно додавали 1-фтор-4-нітробензол (3,10 г, 22,0 ммоль). Отриману суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години в атмосфері Ar. Реакційну суміш обробляли 30 мл насиченого розчину NH_4Cl і екстрагували 80 мл EtOAc. Органічний екстракт промивали H_2O (50 мл), насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили (Na_2SO_4) і концентрували. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі (5-20% EtOAc/гексан) з одержанням 1,61 г (30%) вказаної в заголовку сполуку у вигляді твердого продукту жовтого кольору. ^1H -ЯМР (CDCl_3 ; 400 МГц): δ 8,21 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 7,56 (д, 1H, $J=9,0$ Гц), 3,97 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,57 (м, 2H), 2,56 (м, 2H), 2,00 (м, 2H).

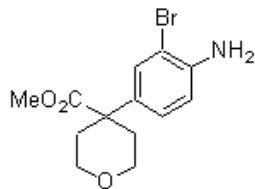
b) Метильовий ефір 4-(4-амінофеніл)тетрагідропіран-4-карбонової кислоти



Суміш метилового ефіру 4-(4-нітрофеніл)тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (отриманого на попередній стадії, 2,12 г, 8,00 ммоль) і 10% Pd/C (1,06 г, 50 мас.%) у 20 мл MeOH перемішували при кімнатній температурі в атмосфері H_2 (під тиском з балона) протягом 2 годин. Паладієвий каталізатор видаляли фільтруванням на целіті, і фільтрат концентрували з одержанням 1,69 г (90%) вказаної в заголовку сполуку у вигляді твердого продукту білого ко-

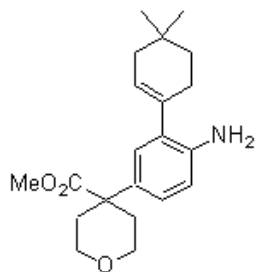
льору. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $C_{13}H_{17}NO_3$, 236,1 (M+H), знайдено 236,2.

с) Метиловий ефір 4-(4-аміно-3-бромфеніл)тетрагідропіран-4-карбонової кислоти



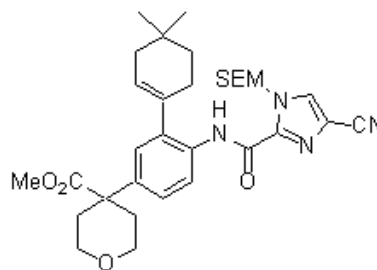
До розчину метилового ефіру 4-(4-амінофеніл)тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (отриманого на попередній стадії, 1,65 г, 7,01 ммоль) у 100 мл 1:1 DCM/CH₃CN при температурі 0°C повільно додавали N-бромсукцинімід (NBS) (1,25 г, 7,01 ммоль) у 25 мл суміші 1:1 DCM/CH₃CN в атмосфері Ar. Після перемішування при температурі 0°C протягом 0,5 години, суміш обробляли 50 мл EtOAc і промивали H₂O (2×30 мл) і насиченим сольовим розчином H₂O (20 мл). Органічний шар сушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі (1-4% EtOAc/DCM) з одержанням 1,85 г (84%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $C_{13}H_{16}BrNO_3$, 314,0 (M+H), знайдено 314,2.

д) Метиловий ефір 4-[4-аміно-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти



До суміші метилового ефіру 4-(4-аміно-3-бромфеніл)тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (отриманого на попередній стадії, 1,45 г, 4,61 ммоль), 4,4-диметилциклогексен-1-іл боронової кислоти (782 мг, 5,08 ммоль) і адукту дихлор(1,1-бісдифенілфосфіно)ферроцен паладію (II) (Pd(dppf)Cl₂) дихлорметану (337 мг, 0,461 ммоль) у 40 мл ДМФ додавали K₃PO₄ (3,91 г, 18,4 ммоль). Отриману суміш перемішували при температурі 70°C протягом 18 годин в атмосфері Ar. Після охолодження до кімнатної температури суміш обробляли 150 мл EtOAc, промивали H₂O (3×30 мл) і насиченим сольовим розчином (30 мл). Органічний шар сушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі (0-2% EtOAc/DCM) з одержанням 1,14 г (72%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $C_{21}H_{29}NO_3$, 344,2 (M+H), знайдено 344,4.

е) Метиловий ефір 4-[4-[[4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл]аміно]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти



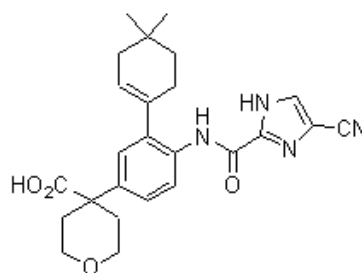
Вказану в заголовку сполуку одержували способом конденсації, описаним у прикладі 1 на стадії (f), використовуючи метиловий ефір 4-[4-аміно-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (отриманий на попередній стадії, 650 мг, 1,89 ммоль) і 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоксилат калію (отриманий у прикладі 1 на стадії (d), 636 мг, 2,08 ммоль). Хроматографія на силікагелі (DCM) давала вказану в заголовку сполуку (1,01 г, 90%) у вигляді безбарвного масла. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $C_{32}H_{44}N_4O_5Si$, 593,3 (M+H), знайдено 593,0.

f) Метиловий ефір 4-[4-[[4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл]аміно]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 1 на стадії (g), використовуючи метиловий ефір 4-[4-[[4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл]аміно]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (отриманий на попередній стадії, 550 мг, 0,927 ммоль). Вказана в заголовку сполука (411 мг, 96%) являє собою твердий продукт білого кольору. ¹H-ЯМР (CDCl₃; 400 МГц): δ 12,14 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 8,34 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,74 (д, 1H, J=2,5 Гц), 7,34 (дд, 1H, J=8,6, 2,3 Гц), 7,18 (с, 1H, J=2,3 Гц), 5,78 (м, 1H), 3,96 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,57 (м, 2H), 2,54 (м, 2H), 2,28 (м, 2H), 2,11 (м, 2H), 2,0 (м, 2H), 1,59 (т, 2H, J=6,2 Гц), 1,11 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $C_{26}H_{30}N_4O_4$, 463,2 (M+H), знайдено 463,2.

Приклад 17

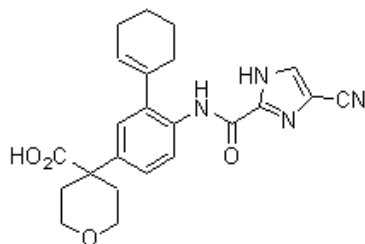
4-[4-[[4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл]аміно]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]тетрагідропіран-4-карбонова кислота



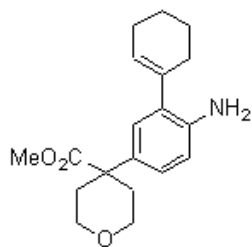
До розчину метилового ефіру 4-{4-[(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)аміно]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл}тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (отриманого в прикладі 16 на стадії (f), 129 мг, 0,279 ммоль) у 2 мл суміші 1:1 ТГФ/MeOH додавали 6N NaOH (400 мкл, 2,40 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, суміш обробляли 10 мл H₂O і промивали EtOAc (3×10 мл). Водний шар підкисляли до pH=5 за допомогою 15% лимонної кислоти й екстрагували сумішшю 10:1 EtOAc-MeOH (3×10 мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі з одержанням 119 мг (95%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору. ¹H-ЯМР (CD₃OD; 400 МГц): δ 8,20 (д, 1H, J=8,8 Гц), 8,00 (с, 1H), 7,37 (дд, 1H, J=8,8, 2,3 Гц), 7,24 (д, 1H, J=2,3 Гц), 5,75 (м, 1H), 3,91 (м, 2H), 3,61 (т, 2H, J=11,5 Гц), 2,49 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,60 (т, 2H, J=6,1 Гц), 1,09 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для C₂₅H₂₈N₄O₄, 449,2 (M+H), знайдено 449,2.

Приклад 18

4-{4-[(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)аміно]-3-циклогекс-1-еніл-феніл}тетрагідропіран-4-карбонова кислота

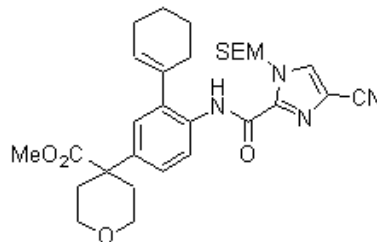


а) Метильний ефір 4-(4-аміно-3-циклогекс-1-еніл-феніл)тетрагідропіран-4-карбонової кислоти



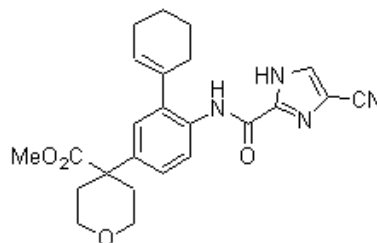
Вказану в заголовку сполуку одержували реакцією конденсації по Сузукі (Suzuki), описаної в прикладі 16 на стадії (d), використовуючи метильний ефір 4-(4-аміно-3-бромфеніл)тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (отриманий у прикладі 16 на стадії (c), 380 мг, 1,21 ммоль) і 2-циклогекс-1-еніл-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан (277 мг, 1,33 ммоль). Хроматографія на силікагелі (0-2% EtOAc/DCM) давала вказану в заголовку сполуку (268 мг, 70%) у вигляді твердого продукту білого кольору. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для C₁₉H₂₅NO₃, 316,2 (M+H), знайдено 316,2.

б) Метильний ефір 4-(4-[(4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл)аміно]-3-циклогекс-1-енілфеніл)тетрагідропіран-4-карбонової кислоти



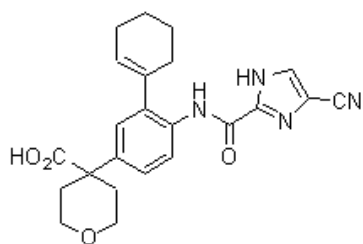
Вказану в заголовку сполуку одержували реакцією конденсації, описаної в прикладі 1 на стадії (f), використовуючи метильний ефір 4-(4-аміно-3-циклогекс-1-енілфеніл)тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (отриманий на попередній стадії, 250 мг, 0,793 ммоль) і 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоксилат калію (отриманий у прикладі 1 на стадії (d), 266 мг, 0,872 ммоль). Хроматографія на силікагелі (20% EtOAc-гексан) давала вказану в заголовку сполуку (348 мг, 78%) у вигляді безбарвного масла. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для C₃₀H₄₀N₄O₅Si, 565,3 (M+H), знайдено 565,0.

с) Метильний ефір 4-{4-[(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)аміно]-3-циклогекс-1-енілфеніл}тетрагідропіран-4-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 1 на стадії (g), використовуючи метильний ефір 4-(4-[(4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл)аміно]-3-циклогекс-1-енілфеніл)тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (отриманий на попередній стадії, 339 мг, 0,600 ммоль). Зазначене в заголовку сполука (249 мг, 95%) являє собою твердий продукт блідо-жовтого кольору. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для C₂₄H₂₆N₄O₄, 435,2 (M+H), знайдено 435,2.

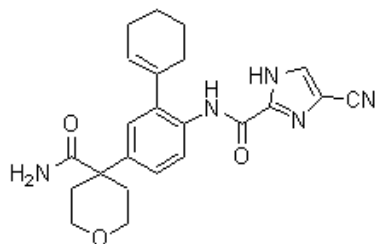
д) 4-{4-[(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)аміно]-3-циклогекс-1-енілфеніл}тетрагідропіран-4-карбонова кислота



Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 17, використовуючи метиловий ефір 4-{4-[(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)аміно]-3-циклогекс-1-енілфеніл}тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (отриманий на попередній стадії, 239 мг, 0,550 ммоль). Зазначене в заголовку сполука (227 мг, 98%) являє собою твердий продукт білого кольору. ^1H -ЯМР (CD_3OD ; 400 МГц): δ 8,25 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 7,84 (с, 1H), 7,35 (дд, 1H, $J=8,6, 2,3$ Гц), 7,23 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 5,84 (м, 1H), 3,94 (м, 2H), 3,66 (м, 2H), 2,54 (м, 2H), 2,20-2,34 (м, 4H), 1,97 (м, 2H), 1,74-1,89 (м, 4H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$, 421,2 ($M+H$), знайдено 421,1.

Приклад 19

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

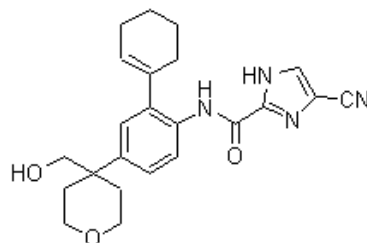


До розчину 4-{4-[(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)аміно]-3-циклогекс-1-енілфеніл}тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (отриманої в прикладі 18 на стадії (d), 14,5 мг, 0,0345 ммоль) у 1 мл ТГФ додавали ClCO_2Me (3,6 мг, 0,038 ммоль). Суміш охолоджували до температури 0°C , додавали DIEA (18 мкл, 0,10 ммоль). Після нагрівання до кімнатної температури і перемішування протягом 1 години суміш знову охолоджували до 0°C . Додавали концентрований гідроксид амонію (25 мкл, 0,37 ммоль), і отриману суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш обробляли 30 мл EtOAc і промивали насиченим сольовим розчином (10 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (1-5 MeOH/DCM) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (4,7 мг, 32%) у вигляді твердого продукту білого кольору. ^1H -ЯМР (CDCl_3 ; 400 МГц): δ 12,00 (с, 1H), 9,53 (с, 1H), 8,33 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 7,74 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 7,33 (дд, 1H, $J=8,6, 2,3$ Гц), 7,20 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 5,85 (м, 1H), 5,81 (ушир. с, 1H), 5,32 (ушир. с, 1H), 3,82 (м, 4H), 2,38 (м, 2H), 2,19-2,34 (м, 4H), 2,11 (м, 2H),

1,82 (м, 2H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$, 420,2 ($M+H$), знайдено 420,1.

Приклад 20

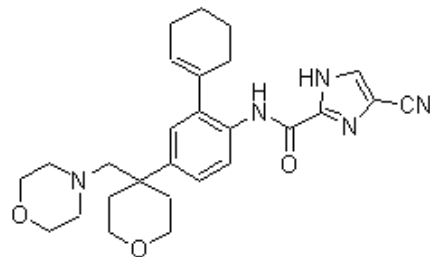
[2-циклогекс-1-еніл-4-(4-гідроксиметилтетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



До суміші 4-{4-[(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)аміно]-3-циклогекс-1-енілфеніл}тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (отриманої в прикладі 18 на стадії (d), 20,0 мг, 0,0476 ммоль) і триетиламіну (Et_3N) (7,3 мкл, 0,052 ммоль) у 1 мл ТГФ при температурі 0°C додавали ClCO_2Et (3,6 мг, 0,038 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години і додавали NaBH_4 (5,4 мг, 0,14 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 16 годин суміш обробляли 30 мл EtOAc і 10 мл 10% лимонної кислоти. Водний шар відокремлювали й екстрагували EtOAc (10 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (10 мл), H_2O (10 мл) і насиченим сольовим розчином (10 мл). Після висушування над Na_2SO_4 і концентрування у вакуумі залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (1-2% MeOH/DCM) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (14 мг, 70%) у вигляді твердого продукту білого кольору. ^1H -ЯМР (1:5 $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$; 400 МГц): δ 8,24 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 7,72 (с, 1H), 7,26 (дд, 1H, $J=8,6, 2,3$ Гц), 7,14 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 5,84 (м, 1H), 3,82 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,54-3,60 (м, 2H), 2,27 (м, 4H), 2,14 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,82 (м, 4H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$, 407,2 ($M+H$), знайдено 407,1.

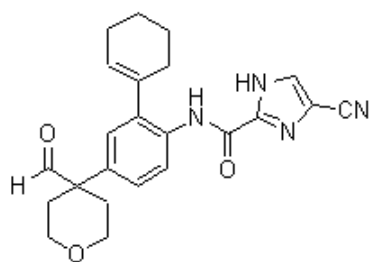
Приклад 21

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



а)

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



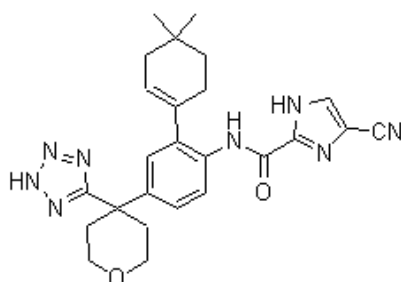
Суміш [2-циклогекс-1-еніл-4-(4-гідроксиметилтетрагідропіран-4-іл)феніл]аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманого в прикладі 20, 75,4 мг, 0,185 ммоль), періодану Десс-Мартіна (157 мг, 0,369 ммоль) і NaHCO_3 (155 мг, 1,85 ммоль) у 3 мл DCM перемішували при температурі 0°C протягом 0,5 годин при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційної суміші додавали 2 мл 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, і отриману суміш енергійно перемішували протягом 5 хв. Суміш обробляли 20 мл H_2O і екстрагували EtOAc (2×40 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (10 мл), H_2O (10 мл) і насиченим сольовим розчином (10 мл). Після висушування над Na_2SO_4 і концентрування у вакуумі залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (10-20% EtOAc/DCM) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (45 мг, 60%) у вигляді твердого продукту білого кольору. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$, 405,2 ($M+H$), знайдено 405,1.

б) [2-циклогекс-1-еніл-4-(4-морфолін-4-ілметилтетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

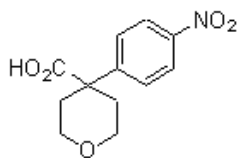
Суміш [2-циклогекс-1-еніл-4-(4-формілтетрагідропіран-4-іл)феніл]аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманого на попередній стадії, 30,5 мг, 0,0754 ммоль), морфоліну (14 мкл, 0,15 ммоль) і боргідриду натрію (6,0 мг, 0,16 ммоль) у 2 мл суміші 1:1 DCM/ТГФ перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім суміш обробляли насиченим водним розчином NaHCO_3 (10 мл) і екстрагували EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали H_2O (10 мл) і насиченим сольовим розчином (10 мл). Після висушування над Na_2SO_4 і концентрування у вакуумі залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (10-30% EtOAc/DCM) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (28 мг, 77%) у вигляді твердого продукту білого кольору. ^1H -ЯМР (CDCl_3 ; 400 МГц): δ 12,61 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 8,31 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 7,76 (с, 1H), 7,28 (дд, 1H, $J=8,6, 2,3$ Гц), 7,17 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 5,86 (м, 1H), 3,79 (м, 2H), 3,59 (м, 2H), 3,53 (м, 4H), 2,45 (с, 2H), 2,29 (м, 4H), 2,13-2,21 (м, 6H), 1,77-1,98 (м, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$, 476,3 ($M+H$), знайдено 476,2.

Приклад 22

{2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-[4-(2H-тетразол-5-іл)тетрагідропіран-4-іл]феніл}амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

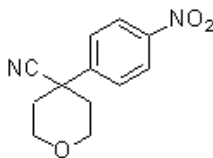


а) 4-(4-Нітрофеніл)тетрагідропіран-4-карбонова кислота



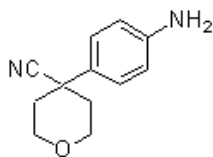
Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 17, використовуючи метиловий ефір 4-(4-нітрофеніл)тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (отриманий у прикладі 16 на стадії (а), 531 мг, 2,00 ммоль) з одержанням 465 мг (92%) твердого продукту білого кольору. ^1H -ЯМР (CD_3OD ; 400 МГц): δ 8,24 (д, 1H, $J=9,1$ Гц), 7,70 (д, 1H, $J=9,1$ Гц), 3,93 (ддд, 2H, $J=11,9, 3,8, 3,5$ Гц), 3,64 (ддд, 2H, $J=11,9, 11,1, 2,3$ Гц), 2,55 (м, 2H), 1,98 (м, 2H).

б) 4-(4-Нітрофеніл)тетрагідропіран-4-карбонітрил



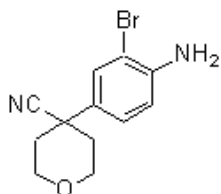
До суміші 4-(4-нітрофеніл)тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (отриманої на попередній стадії, 251 мг, 1,00 ммоль) і сульфонаміду (115 мг, 1,20 ммоль) у 1 мл сульфолану додавали тіонілхлорид (80 мкл, 1,10 ммоль). Отриману суміш перемішували при температурі 120°C протягом 16 годин. Після охолодження до 0°C суміш нейтралізували до pH 7 за допомогою 1N розчину NaOH і обробляли 30 мл EtOAc . Органічний шар відокремлювали і промивали H_2O (2×10 мл) і насиченим сольовим розчином (10 мл). Після висушування над Na_2SO_4 і концентрування у вакуумі, залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (3:7 гексан/DCM), одержуючи вказану в заголовку сполуку (223 мг, 96%) у вигляді твердого продукту блідо-жовтого кольору. ^1H -ЯМР (CDCl_3 ; 400 МГц): δ 8,30 (д, 1H, $J=9,1$ Гц), 7,56 (д, 1H, $J=9,1$ Гц), 4,13 (м, 2H), 3,93 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 2,07 (м, 2H).

с) 4-(4-Амінофеніл)тетрагідропіран-4-карбонітрил



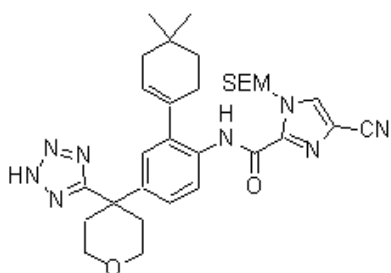
Суміш 4-(4-нітрофеніл)тетрагідропіран-4-карбонітрилу (отриманого на попередній стадії, 223 мг, 0,960 ммоль) і 10%-ного Pd/C (112 мг, 50 мас%) у 10 мл MeOH перемішували при кімнатній температурі в атмосфері H_2 (під тиском з балона) протягом 1 години. Паладієвий каталізатор видаляли фільтруванням на целіті, і фільтрат концентрували з одержанням 195 мг (100%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту блідо жовтого кольору. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $C_{12}H_{14}N_2O$, 203,1 ($M+H$), знайдено 203,2.

d) 4-(4-Аміно-3-бромфеніл)тетрагідропіран-4-карбонітрил



Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 16 на стадії (с), використовуючи 4-(4-амінофеніл)тетрагідропіран-4-карбонітрил (отриманий на попередній стадії, кольору. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $C_{12}H_{14}Br_5O$, 324,0 ($M+H$), знайдено 324,1.

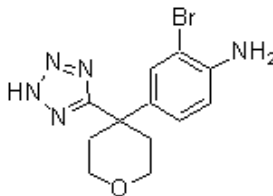
f) {2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-[4-(2Н-тетразол-5-іл)тетрагідропіран-4-іл]феніл}амід 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти



До суміші 2-бром-4-[4-(2Н-тетразол-5-іл)тетрагідропіран-4-іл]феніламіну (70,0 мг, 0,216 ммоль), 4,4-диметилциклогексен-1-ілборонової кислоти (36,6 мг, 0,238 ммоль) і $Pd(PPh_3)_4$ (25,0 мг, 0,0216 ммоль) у 2 мл 1,4-діоксану додавали 2,0М водний розчин Na_2CO_3 (0,85 мл, 1,7 ммоль). Отриману суміш перемішували при температурі $80^\circ C$ протягом 2 годин в атмосфері Ar. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш обробляли H_2O (20 мл) і промивали EtOAc (2×10 мл). Водяну суміш нейтралізували до pH 6 за допомогою 15%-ного водного розчину лимонної кислоти й екстрагували EtOAc (3×10 мл).

195 мг, 0,964 ммоль). Хроматографія на силікагелі (20% EtOAc/гексан) давала вказану в заголовку сполуку (166 мг, 61%) у вигляді твердого продукту білого кольору. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $C_{12}H_{13}Br_2O$, 281,0 ($M+H$), знайдено 281,2.

e) 2-бром-4-[4-(2Н-тетразол-5-іл)тетрагідропіран-4-іл]феніламін



Суміш 4-(4-аміно-3-бромфеніл)тетрагідропіран-4-карбонітрилу (отриманого на попередній стадії, 141 мг, 0,500 ммоль), триметилсилілазиду (133 мкл, 1,00 ммоль) і фториду тетрабутиламонію (65 мг, 0,25 ммоль) перемішували при температурі $120^\circ C$ протягом 18 годин в атмосфері Ar. Після охолодження до кімнатної температури суміш обробляли 30 мл EtOAc і промивали H_2O (2×10 мл), 15%-ним водним розчином лимонної кислоти (3×10 мл) і насиченим сольовим розчином (10 мл). Після висушування над Na_2SO_4 органічний шар концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки (147 мг, 91%) у вигляді твердого продукту блідо-жовтого

Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі з одержанням 76 мг сирого продукту 2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)-4-[4-(2Н-тетразол-5-іл)тетрагідропіран-4-іл]феніламіну у вигляді масла коричневого кольору. Продукт негайно використовували в наступній стадії синтезу без додаткового очищення.

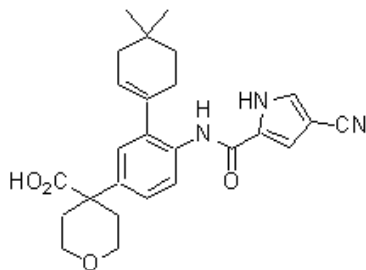
До сирого продукту 2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)-4-[4-(2Н-тетразол-5-іл)тетрагідропіран-4-іл]феніламіну (76 мг, прибл. 0,22 ммоль) у 2,5 мл ДМФ додавали 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-карбоксилат калію (отриманий у прикладі 1 на стадії (d), 72 мг, 0,24 ммоль), $PuBrOP$ (110 мг, 0,236 ммоль) і DIEA (112 мкл, 0,645 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин, суміш обробляли 20 мл H_2O і екстрагували EtOAc (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали H_2O (2×10 мл) і насиченим сольовим розчином (10 мл). Після висушування над Na_2SO_4 і концентрування у вакуумі залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (1-3 MeOH/DCM) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (55 мг, 42% за 2 стадії) у вигляді твердого продукту блідо-коричневого кольору. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $C_{31}H_{42}N_8O_3Si$, 603,3 ($M+H$), знайдено 602,9.

g) {2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-[4-(2Н-тетразол-5-іл)тетрагідропіран-4-іл]феніл}амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти

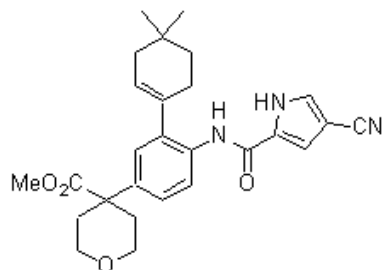
Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 11 на стадії (г), використовуючи {2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)-4-[4-(2Н-тетразол-5-іл)тетрагідропіран-4-іл]феніл}амід 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманий на попередній стадії, 51,2 мг, 0,0850 ммоль). Хроматографія на силікагелі (1-4% MeOH/DCM) давала вказану в заголовку сполуку (17 мг, 43%) у вигляді твердого продукту білого кольору. ^1H -ЯМР (CD_3OD ; 400 МГц): δ 8,26 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 7,90 (с, 1H), 7,22 (дд, 1H, $J=8,6, 2,3$ Гц), 7,12 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 5,73 (м, 1H), 3,95 (м, 2H), 3,54 (м, 2H), 2,70 (м, 2H), 2,42 (м, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 1,58 (т, 2H, $J=6,3$ Гц), 1,09 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_2$, 473,2 (M+H), знайдено 473,2.

Приклад 23

4-[4-[(4-ціано-1Н-пірол-2-карбоніл)аміно]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]тетрагідропіран-4-карбонова кислота



а) Метилловий ефір 4-[4-[(4-ціано-1Н-пірол-2-карбоніл)аміно]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти



Розчин метилового ефіру 4-[4-аміно-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (отриманого в прикладі 16 на стадії (д), 68,7 мг, 0,200 ммоль), 4-ціано-1Н-пірол-2-карбонової кислоти (Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981), 40,8 мг, 0,300 ммоль), гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (EDCI) (57,5 мг, 0,300 ммоль), гідроксибензотриазолу (HOBT) (40,5 мг, 0,300 ммоль) і DIEA (105 мкл, 0,600 ммоль) у 2,5 мл ДМФ перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин в атмосфері Ar . Отриману суміш обробляли H_2O (20 мл) і екстрагували EtOAc (2×25 мл). Об'єднані органічні шари промивали H_2O (10 мл) і насиченим сольовим розчином (10 мл). Після висушування над Na_2SO_4 і концентру-

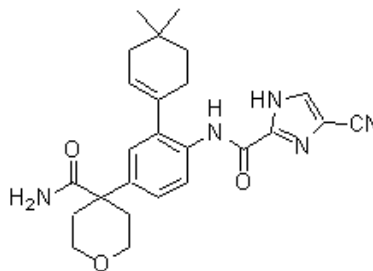
вання у вакуумі, залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (10-20% EtOAc/DCM) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (46 мг, 50%) у вигляді твердого продукту білого кольору. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$, 462,2 (M+H), знайдено 462,2.

б) 4-[4-[(4-ціано-1Н-пірол-2-карбоніл)аміно]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]тетрагідропіран-4-карбонова кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 17, використовуючи метиловий ефір 4-[4-[(4-ціано-1Н-пірол-2-карбоніл)аміно]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (отриманий на попередній стадії, 28,0 мг, 0,0607 ммоль). Вказана в заголовку сполука (11,1 мг, 41%) являє собою твердий продукт білого кольору. ^1H -ЯМР (1:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$; 400 МГц): δ 7,65 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 7,51 (д, 1H, $J=1,5$ Гц), 7,36 (дд, 1H, $J=8,6, 2,3$ Гц), 7,26 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 7,04 (с, 1H), 5,69 (м, 1H), 3,94 (м, 2H), 3,65 (м, 2H), 2,53 (м, 2H), 2,29 (м, 2H), 1,91-2,01 (м, 4H), 1,50 (т, 2H, $J=6,3$ Гц), 0,98 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$, 448,2 (M+H), знайдено 448,2.

Приклад 24

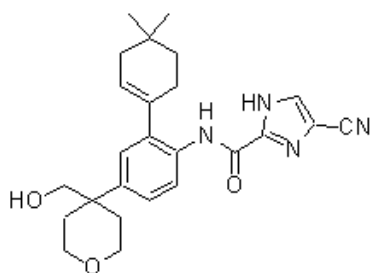
[4-(4-карбамоіл-тетрагідропіран-4-іл)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 19, використовуючи 4-[4-[(4-ціано-1Н-імідазол-2-карбоніл)аміно]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]тетрагідропіран-4-карбонову кислоту (отриману в прикладі 17, 13,0 мг, 0,0290 ммоль). Хроматографія на силікагелі (5% MeOH/DCM) давала вказану в заголовку сполуку (4,0 мг, 31%) у вигляді твердого продукту білого кольору. ^1H -ЯМР (CD_3OD ; 400 МГц): δ 8,27 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 7,91 (с, 1H), 7,35 (дд, 1H, $J=8,6, 2,3$ Гц), 7,24 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 5,76 (м, 1H), 3,81-3,89 (м, 2H), 3,68-3,76 (м, 2H), 2,42-2,50 (м, 2H), 2,26-2,36 (м, 2H), 1,98-2,12 (м, 4H), 1,60 (т, 2H, $J=6,3$ Гц), 1,10 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$, 448,2 (M+H), знайдено 448,2.

Приклад 25

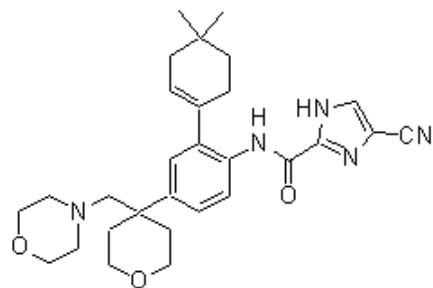
[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-(4-гідроксиметил-тетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти



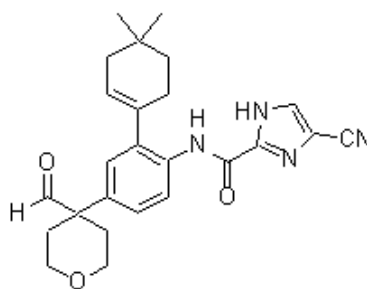
До суміші метилового ефіру 4-[4-[(4-ціано-1H-пірол-2-карбоніл)аміно]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (отриманого в прикладі 16 на стадії (f), 300 мг, 0,649 ммоль) і NaBH_4 (123 мг, 3,24 ммоль) у 10 мл tre-BuOH при температурі 80°C додавали MeOH (1,30 мл) протягом 20 хв. Отриману суміш перемішували при температурі 80°C протягом 32 годин в атмосфері Ar . Після охолодження до кімнатної температури суміш обробляли 15%-ним водним розчином лимонної кислоти до значення pH , рівного 5. Суміш потім обробляли 30 мл H_2O і екстрагували EtOAc (3×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали H_2O (20 мл), насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі сумішшю 2-3% MeOH/DCM з одержанням 107 мг (38%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердого продукту білого кольору: δ 8,19 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 7,95 (с, 1H), 7,31 (дд, 1H, $J=8,6, 2,3$ Гц), 7,19 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 5,75 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,47-3,57 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,32 (м, 2H), 2,05-2,17 (м, 4H), 1,90-1,99 (м, 2H), 1,59 (т, 2H, $J=6,3$ Гц), 1,08 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$, 435,2 ($M+H$), знайдено 435,1.

Приклад 26

[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-(4-морфолін-4-ілметилтетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



а) [2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-(4-форміл-тетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 21 на стадії (а), використовуючи [2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)-4-(4-гідроксиметилтетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманий у прикладі 25, 40,0 мг, 0,0921 ммоль) і періодинан Десс-Мартіна (80,5 мг, 0,184 ммоль). Вказану в заголовку сполуку (40 мг, 100%) одержували у вигляді твердого продукту білого кольору і використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$, 433,2 ($M+H$), знайдено 433,4.

б) [2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-(4-морфолін-4-ілметилтетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 21 на стадії (b), використовуючи [2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)-4-(4-формілтетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманий на попередній стадії, 40,0 мг, 0,0921 ммоль), морфолін (13 мкл, 0,14 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (5,2 мг, 0,14 ммоль). Хроматографія на силікагелі (10-20% EtOAc/DCM , потім 1-2% MeOH/DCM) давала вказану в заголовку сполуку (20 мг, 43%) у вигляді твердого продукту білого кольору. ^1H -ЯМР (CDCl_3 ; 400 МГц): δ 12,61 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,33 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 7,75 (с, 1H), 7,28 (дд, 1H, $J=8,6, 2,3$ Гц), 7,16 (д, 1H, $J=2,3$ Гц), 5,78 (м, 1H), 3,79 (м, 2H), 3,59 (м, 2H), 3,50-3,62 (м, 4H), 2,45 (с, 2H), 2,25-2,31 (м, 2H), 2,11-2,22 (м, 8H), 1,93 (м, 2H), 1,61 (т, 2H, $J=6,3$ Гц), 1,13 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$, 504,3 ($M+H$), знайдено 504,3.

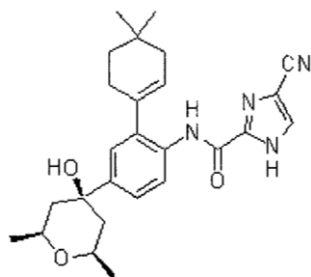
Наступні сполуки були отримані згідно зі способами, описаними в прикладах:

Приклад №.	Назва	Структура	Посилання на спосіб	Мас спектр
27	[2-циклогекс-1-еніл-4-(4-гідрокситетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Приклад 14, стадія (d)	(ESI, m/z) Обчисл. для $C_{22}H_{24}N_4O_3$, 393,2 (M+H), знайдено 393,1.
28	[2-циклогекс-1-еніл-4-(4-диметилкарбамоїлтетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Приклад 19	(ESI, m/z) Обчисл. для $C_{25}H_{29}N_5O_3$, 448,2 (M+H), знайдено 448,2.
29	4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти [4-(4-диметилкарбамоїлтетрагідропіран-4-іл)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]-амід		Приклад 24	(ESI, m/z) Обчисл. для $C_{27}H_{33}N_5O_3$, 476,3 (M+H), знайдено 476,2.

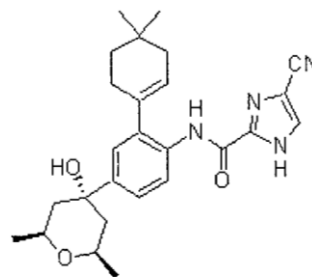
Приклади 30 і 31

[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-(цис-4-гідрокси-цис-2,6-диметилтетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової

кислоти і [2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)-4-(транс-4-гідрокси-цис-2,6-диметилтетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



31



32

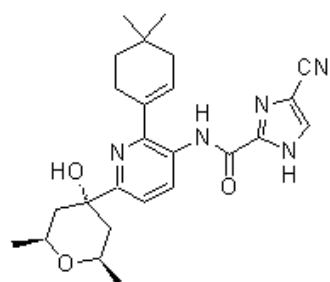
Вказані в заголовку сполуки одержували способом, описаним у прикладі 1 на стадії (h), використовуючи [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманий у прикладі 1 (стадія g)) і цис-2,6-диметилтетрагідропіран-4-он (Monatshefte fuer Chemie, 136(7), 1197-1203, (2005)).

31: Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $C_{26}H_{32}N_4O_3$, 449,2 (M+H), знайдено 449,2.

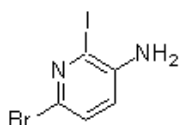
32: Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $C_{26}H_{32}N_4O_3$, 449,2 (M+H), знайдено 449,2.

Приклад 32

[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-6-(4-гідрокси-цис-2,6-диметилтетрагідропіран-4-іл)піридин-3-іл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

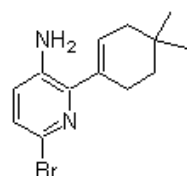


а) 6-Бром-2-йодпіридин-3-іламін



До розчину 6-бромпіридин-3-іламіну, що перемішується (10,2 г, 0,0580 моль) і Ag_2SO_4 (18,1 г, 0,0580 моль) у EtOH (150 мл) додавали I_2 (7,59 г, 0,0580 моль), і реакційну суміш залишали перемішуватися протягом ночі. У цей час додавали гексан (200 мл) і отриману суміш фільтрували через целіт. Розчинник видаляли під вакуумом, розчиняли в CHCl_3 (200 мл), промивали насиченим водною $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 мл), водою (1×100 мл) і сушили (Na_2SO_4). Розчинник концентрували у вакуумі, і залишок розчиняли в гарячому EtOAc (100 мл), фільтрували й обробляли гексаном (100 мл). Фільтрування давало 11,2 г (65%) 6-бром-2-йодпіридин-3-іламіну у вигляді білої кристалічної речовини. ^1H -ЯМР (CDCl_3 ; 400 МГц): δ 7,10 (д, 1H, $J=8,2$ Гц), 6,74 (д, 1H, $J=8,2$ Гц), 4,06 (ушир. с, 2H).

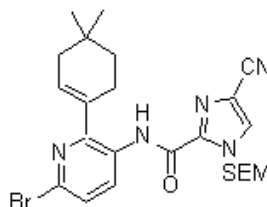
б) 6-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)піридин-3-іламін



Розчин 6-бром-2-йодпіридин-3-іламіну (отриманого на попередній стадії, 1,00 г, 3,35 ммоль) у толуолі (27 мл) і EtOH (13,5 мл) обробляли 2,0M водним Na_2CO_3 (13,4 мл, 26,8 ммоль) і 4,4-диметилциклогекс-1-енілбороновою кислотою (567 мг, 3,68 ммоль). Суміш дегазували шляхом ультразвукового опромінення, поміщали в атмосферу Ar, обробляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (271 мг, 0,234 ммоль) і нагрівали до температури 80°C протягом 5 годин. Охолоджену суміш розбавляли EtOAc (100 мл) і промивали водою (2×50 мл). Об'єднані водні шари екстрагували EtOAc (1×100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі залишку на колонці Varian MegaBond Elut 50-g за допомогою 10% EtOAc-гексан давала 668 мг (71%) 6-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)піридин-3-іламіну у вигляді твердого продукту рудувато-коричневого кольору. ^1H -ЯМР

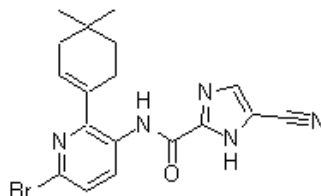
(CDCl_3 ; 400 МГц): δ 7,06 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 6,85 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 5,95 (м, 1H), 3,86 (ушир. с, 2H), 2,43-2,39 (м, 2H), 1,99-1,97 (м, 2H), 1,51 (т, 2H, $J=6,4$ Гц), 0,99 (с, 6H).

с) [6-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)піридин-3-іл]амід 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували з 6-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)піридин-3-іламіну (отриманого на попередній стадії, 60 мг, 0,21 ммоль), 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоксилату калію (отриманого в прикладі 1 на стадії d, 91,0 мг, 0,290 ммоль), PyBrOP (157 мг, 0,330 ммоль) і DIEA (91,0 мкл, 0,520 ммоль) згідно зі способом описаним у прикладі 1 на стадії (f) (84 мг, 78%). ^1H -ЯМР (CDCl_3 ; 400 МГц): δ 9,91 (с, 1H), 8,64 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 7,79 (с, 1H), 7,38 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 6,00 (м, 1H), 5,92 (с, 2H), 3,67 (м, 2H), 2,46 (м, 2H), 2,14 (м, 2H), 1,62 (т, 2H, $J=6,3$ Гц), 1,12 (с, 6H), 0,98 (м, 2H).

д) [6-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)піридин-3-іл]амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували з [6-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)піридин-3-іл]амід 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманого на попередній стадії) згідно зі способом, описаним у прикладі 1 на стадії (g). ^1H -ЯМР (CD_3OD ; 400 МГц): δ 8,53 (д, 1H, $J=8,8$ Гц), 8,03 (с, 1H), 7,48 (д, 1H, $J=8,8$ Гц), 6,04-5,99 (м, 1H), 2,48-2,40 (м, 2H), 2,13-2,08 (м, 2H), 1,61 (т, 2H, $J=6,0$ Гц), 1,09 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrF}_5\text{O}$, 400,1 ($M+H$), знайдено 400,0.

е) [2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-6-(4-гідрокси-цис-2,6-диметилтетрагідропіран-4-іл)піридин-3-іл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

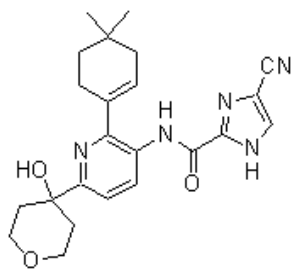
Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 1 на стадії (h), використовуючи [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)піридин-3-іл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отрима-

ний на попередній стадії) і цис-2,6-диметилтетрагідропіран-4-он (Monatshefte fuer Chemie, 136(7), 1197-1203, (2005)).

Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $C_{25}H_{31}N_5O_3$, 450,2 (M+H), знайдено 450,2.

Приклад 33

[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-6-(4-гідрокситетрагідропіран-4-іл)піридин-3-іл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

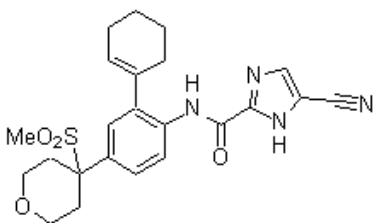


Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 1 на стадії (h), використовуючи

[4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)піридин-3-іл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманий у прикладі 32 стадії (d)) і тетрагідропіран-4-он. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $C_{25}H_{27}N_5O_3$, 422,2 (M+H), знайдено 422,2.

Приклад 34

[2-циклогекс-1-еніл-4-(4-метансульфонілтетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

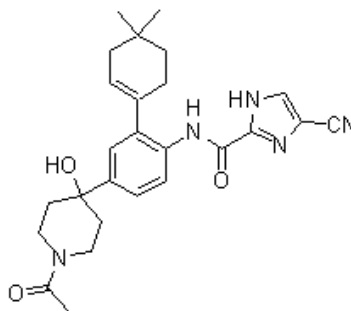


До суміші [2-циклогекс-1-еніл-4-(4-гідрокситетрагідропіран-4-іл)феніл]аміду 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманого в прикладі 27, 75 мг, 0,19 ммоль) і метилсульфіату натрію (195 мг, 1,90 ммоль) у 4 мл метанолу додавали 0,28 мл (3,80 ммоль) ТФО. Суміш перемішували протягом ночі при температурі 70°C, а потім концентрували у вакуумі. Сирий залишок розподіляли в EtOAc (20 мл) і насиченому вод-

ному $NaHCO_3$ (20 мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4) і потім концентрували у вакуумі. Залишок очищували препаративною ТШХ на силікагелі (20% етилацетат-гексан) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді прозорого коричневого масла (18 мг, 21%). 1H -ЯМР ($CDCl_3$; 400 МГц): δ 9,64 (с, 1H), 8,32 (д, 1H, J=8,0), 7,71 (с, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,23 (д, 1H, J=1,8 Гц), 5,87 (с, 1H), 3,90-3,81 (м, 4H), 3,01 (с, 3H), 2,30-2,25 (м, 4H), 2,07-1,79 (м, 8H).

Приклад 35

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



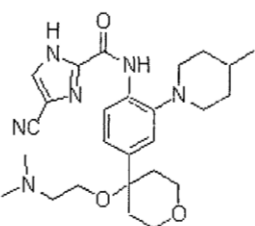
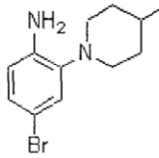
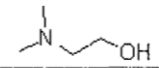
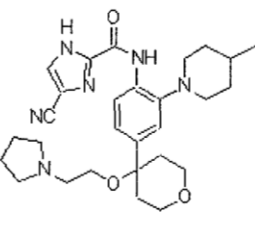
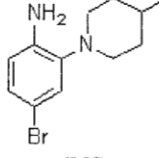
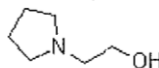
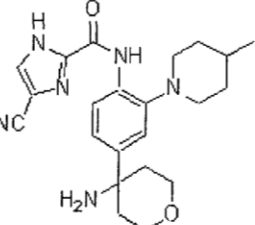
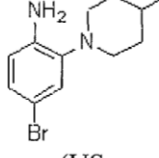
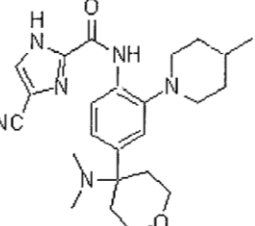
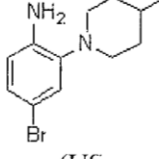
Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 11, використовуючи [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманий у прикладі 1 на стадії (g), 80,0 мг, 0,200 ммоль) і 1-ацетилпіперидин-4-он (123 мкл, 1,00 ммоль). Хроматографія на силікагелі (2-5% MeOH/DCM) давала вказану в заголовку сполуку (59,1 мг, 64%) у вигляді безбарвного масла. 1H -ЯМР (CD_3OD ; 400 МГц): δ 8,18 (д, 1H, J=8,6 Гц), 8,00 (с, 1H), 7,39 (дд, 1H, J=8,6, 2,3 Гц), 7,35 (д, 1H, J=2,3 Гц), 5,74 (м, 1H), 4,45 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 3,11 (м, 1H), 2,28-2,35 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,91-2,10 (м, 4H), 1,76 (м, 2H), 1,59 (т, 2H, J=6,3 Гц), 1,09 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $C_{26}H_{31}N_5O_3$, 462,2 (M+H), знайдено 462,0.

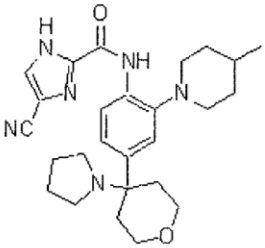
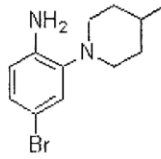

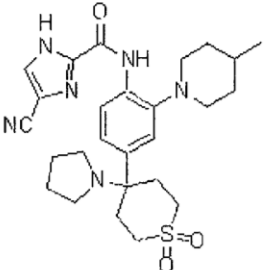
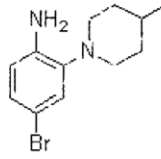
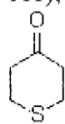

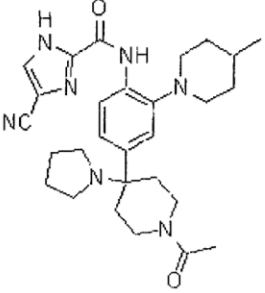
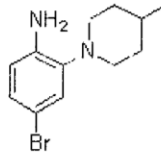
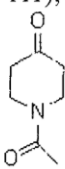

Наступні приклади були отримані згідно зі способами, описаними в попередніх прикладах, з використанням відповідних реагентів, як показано в таблиці далі:

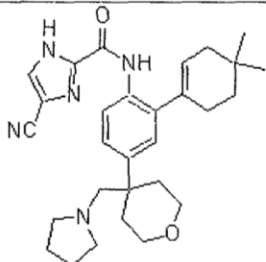

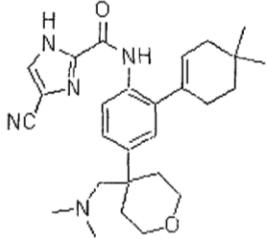
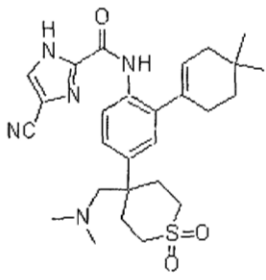
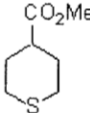
Приклад №.	Назва	Структура	Посилання на спосіб	Реагенти
36	{2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-[4-(2-піролідин-1-ілетиламіно)тетрагідропіран-4-іл]феніл}амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Приклад 4	
37	[4-[4-(2-Ацетиламіноетиламіно)-тетрагідропіран-4-іл]-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Приклад 4	
38	{4-[4-(2-Ацетиламіноетиламіно)-тетрагідропіран-4-іл]-2-циклогекс-1-еніл-феніл}амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Приклад 4	
39	{2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-[4-(2-метоксіетиламіно)-тетрагідропіран-4-іл]феніл}амід 4-ціано-1H-пірол-2-карбонової кислоти		Приклад 1, стадії (f), (h); Приклад 4	

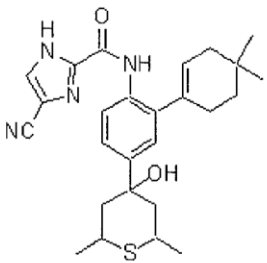
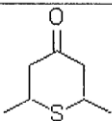
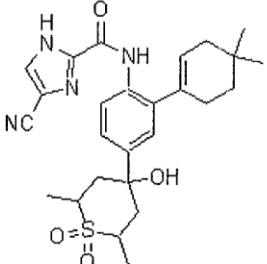
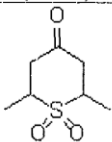
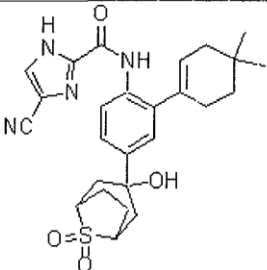
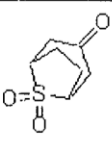
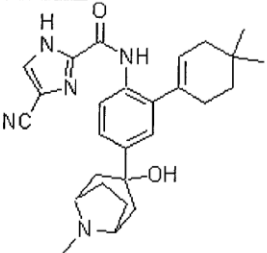
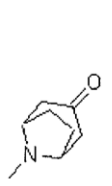
40	<i>[4-[4-(4-ацетил-піперазин-1-іл)тетрагідропіран-4-іл]-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти</i>		Приклад 4	
41	<i>[4-(4-аміно-1,1-діоксогексагідро-1λ⁶-тіопіран-4-іл)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти</i>		Приклад 12; Приклад 4	NH ₄ OH
42	<i>[4-(4-диметил-аміно-1,1-діоксогексагідро-1λ⁶-тіопіран-4-іл)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти</i>		Приклад 12; Приклад 4	HNMe ₂
43	<i>[4-(1-ацетил-4-диметиламіно-піперидин-4-іл)-2-(4,4-диметилцикло-гекс-1-еніл)-феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти</i>		Приклад 35; Приклад 4	HNMe ₂
44	<i>{2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)тетрагідропіран-4-іл]феніл}амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти</i>		Приклад 2	

45	{2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)тетрагідропіран-4-іл]феніл}амід 4-ціано-1H-пірол-2-карбонової кислоти		Приклад 1, стадії (f), (h); Приклад 2	
46	[4-[4-(2-Диметиламіноетокси)тетрагідропіран-4-іл]-2-(4,4-диметил-циклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-пірол-2-карбонової кислоти		Приклад 1, стадії (f), (h); Приклад 2	
47	{2-(4-метилпіперидин-1-іл)-4-[4-(2-піролідин-1-ілетиламіно)-тетрагідропіран-4-іл]феніл}амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Приклад 1, стадії (f)-(h); Приклад 4	
48	[4-[4-(2-Диметиламіноетиламіно)тетрагідропіран-4-іл]-2-(4-метил-піперидин-1-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Приклад 1, стадії (f)-(h); Приклад 4	

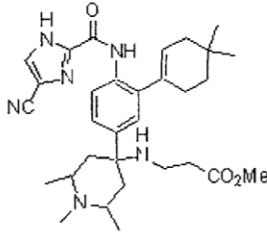
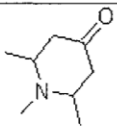
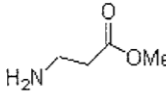
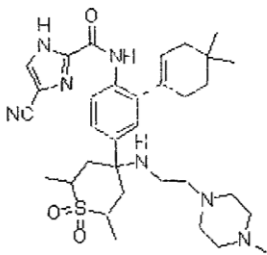
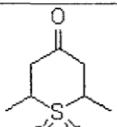
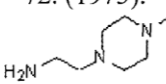
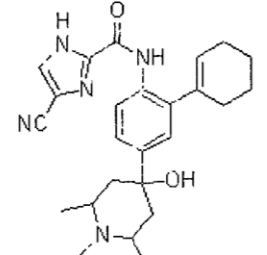
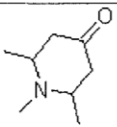
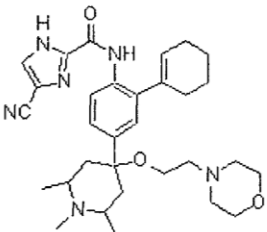
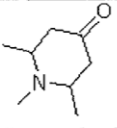
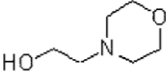
49	<i>[4-[4-(2-Диметиламіно-етокси)тетрагідропіран-4-іл]-2-(4-метилпіперидин-1-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти</i>		Приклад 1, стадії (f)-(h); Приклад 2	 (US 2005131022 A1); 
50	<i>{2-(4-метилпіперидин-1-іл)-4-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)тетрагідропіран-4-іл]феніл}амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти</i>		Приклад 1, стадії (f)-(h); Приклад 2	 (US 2005131022 A1); 
51	<i>[4-(4-аміно-тетрагідропіран-4-іл)-2-(4-метилпіперидин-1-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти</i>		Приклад 1, Стадії (f)-(h); Приклад 4	 (US 2005131022 A1); NH ₄ OH
52	<i>[4-(4-диметил-аміно-тетрагідро-піран-4-іл)-2-(4-метилпіперидин-1-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти</i>		Приклад 1, Стадії (f)-(h); Приклад 4	 (US 2005131022 A1); HNMe ₂

53	[2-(4-метилпіперидин-1-іл)-4-(4-піролідин-1-іл)тетрагідро-піран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Приклад 1, Стадії (f)-(h); Приклад 4	 (US 2005131022 A1); 
54	[4-(1,1-діоксо-4-піролідин-1-іл-гексагідро-1λ ⁶ -тіопіран-4-іл)-2-(4-метилпіперидин-1-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Приклад 1, Стадії (f)-(h); Приклад 12 Приклад 4	 (US 2005131022 A1);  MCPBA; 
55	[4-(1-ацетил-4-піролідин-1-іл-піперидин-4-іл)-2-(4-метилпіперидин-1-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Приклад 1, Стадії (f)-(h); Приклад 4	 (US 2005131022 A1);  

56	[2-(4,4-Диметил-циклогекс-1-еніл)-4-(4-піролідин-1-ілметилтетрагідропіран-4-іл)феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Приклад 26, стадія (b)	
57	[4-(4-диметил-амінометилтетрагідропіран-4-іл)-2-(4,4-диметил-циклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Приклад 26, стадія (b)	HNMe_2
58	[4-(4-диметил-амінометил-1,1-діоксогексагідро-1λ ⁶ -тіопіран-4-іл)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Приклад 16; стадія (a); Приклад 12; Приклад 16, Стадії (b)-(f); Приклад 25; Приклад 26, стадії (a)-(b)	 (Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 47(1-2), 157-64 (1990)); MCPBA; HNMe_2

59	[2-(4,4-Диметил-циклогекс-1-еніл)-4-(4-гідрокси-2,6-диметилтетрагідротіопіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Прикл. 1, стадія (h)	 <i>Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, Sbornik, No. 2 (Kislorodsoderzhashchiye Geterotsikly), 174-80, (1970)</i>
60	[2-(4,4-Диметил-циклогекс-1-еніл)-4-(4-гідрокси-2,6-диметил-1,1-діоксогексагідрол-1λ ⁶ -тіопіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Прикл. 1, стадія (h)	 <i>Journal of the American Chemical Society, 97(13), 3666-72, (1975).</i>
61	[2-(4,4-Диметил-циклогекс-1-еніл)-4-(3-гідрокси-8,8-діоксо-8λ ⁶ -тіабіцикло[3,2,1]окт-3-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Прикл. 1, стадія (h)	 <i>Hetero-cycles 13 (Spec. Issue), 293-6, (1979),</i>
62	[2-(4,4-Диметил-циклогекс-1-еніл)-4-(3-гідрокси-8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Прикл. 1, стадія (h)	

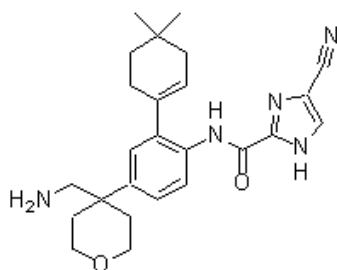
63	[2-(4,4-Диметил-циклогекс-1-еніл)-4-(4-гідрокси-1,2,6-триметилпіперидин-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Прикл. 1, стадія (h)	 <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 15 337-42, (1950)
64	[2-(4,4-Диметил-циклогекс-1-еніл)-4-(4-гідрокси-1,2,2,6,6-пентаметилпіперидин-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Прикл. 1, стадія (h)	 EP 729947
65	{2-(4,4-Диметил-циклогекс-1-еніл)-4-[4-(2-метоксиетиламіно)-2,6-диметил-1,1-діоксогексагідро-1λ ⁶ -тіопіран-4-іл]феніл}амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Прикл. 1, стадія (h)	 <i>Journal of the American Chemical Society</i> , 97(13). 3666-72. (1975). H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -OMe
66	{2-(4,4-Диметил-циклогекс-1-еніл)-4-[1,2,2,6,6-пентаметил-4-(2-морфолін-4-ілетиламіно)піперидин-4-іл]феніл}амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Прикл. 1, стадія (h)	 EP 729947 H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂) ₂ O

67	Метилловий ефір 3-{4-[4-(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)аміно]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)-феніл]-1,2,6-триметилпіперидин-4-іламіно}-пропіонової кислоти		Прикл. 1, стадія (h)	 <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 15 337-42, (1950) 
68	(2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-{2,6-диметил-4-[2-(4-метил-піперазин-1-іл)етиламіно]-1,1-діоксогексагідро-1λ ⁶ -тіопіран-4-іл}-феніл)амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Прикл. 1, стадія (h)	 <i>Journal of the American Chemical Society</i> , 97(13), 3666-72. (1975). 
69	[2-циклогекс-1-еніл-4-(4-гідрокси-1,2,6-триметилпіперидин-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Прикл. 14, стадія (d)	 <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 15 337-42, (1950)
70	{2-циклогекс-1-еніл-4-[1,2,6-триметил-4-(2-морфолін-4-ілетокси)піперидин-4-іл]феніл}амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Прикл. 14, стадія (d) Прикл. 2	 <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 15 337-42, (1950) 

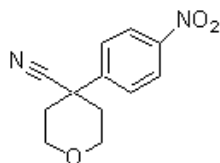
71	{2-циклогекс-1-еніл-4-[1,2,6-триметил-4-(2-ілетокси)піперидин-4-іл]феніл}амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Прикл. 14, стадія (d) Прикл. 2	 <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 15 337-42, (1950)
72	(2-циклогекс-1-еніл-4-{4-[2-(1,1-діоксо-1λ ⁶ -тіоморфолін-4-іл)етокси]-1,2,6-триметилпіперидин-4-іл}-феніл)амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти		Прикл. 14, стадія (d) Прикл. 2	 <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 15 337-42, (1950) H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂ (ChemPacific)

Приклад 73

[4-(4-амінометилтетрагідропіран-4-іл)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



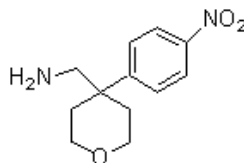
а) 4-(4-Нітрофеніл)тетрагідропіран-4-карбонітрил



Наважку Na (95%, сухий, 2,4 екв.) у ДМСО порціями обробляли 4-(нітрофеніл)ацетонітрилом (1 екв.) і перемішували при кімнатній температурі до припинення виділення H₂. Суміш обробляли 1-бром-2-(2-брометокси)етаном (1,2 екв.) і перемішували при температурі 70°C протягом 3 годин. Розчин розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічний шар сушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматог-

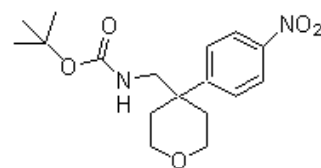
рафії на силікагелі відповідним розчинником з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

б) C-[4-(4-Нітрофеніл)тетрагідропіран-4-іл]метиламін



Розчин 4-(4-нітрофеніл)тетрагідропіран-4-карбонітрилу (отриманого на попередній стадії) у ТГФ обробляли ZrCl₄ і NaBH₄ (Synthesis, (12), 995-6 (1988)) при кімнатній температурі. Суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічний шар сушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі відповідним розчинником з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

с) Трет-Бутиловий ефір [4-(4-нітрофеніл)тетрагідропіран-4-ілметил]карбамінової кислоти



Розчин C-[4-(4-нітрофеніл)тетрагідропіран-4-іл]метиламіну (отриманого на попередній стадії) у ТГФ обробляли BOC₂O при кімнатній температу-

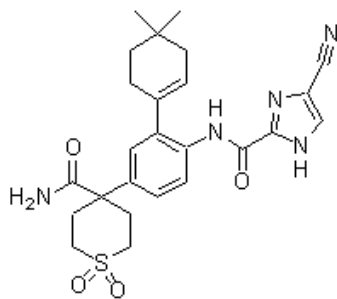
рі. Суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічний шар сушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі відповідним розчинником з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

d) [4-(4-амінометил-тетрагідропіран-4-іл)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

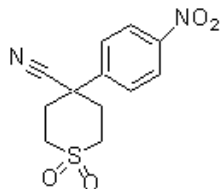
Вказану в заголовку сполуку одержували з трет-бутилового ефіру [4-(4-нітрофеніл)тетрагідропіран-4-ілметил]карбаминової кислоти (отриманий на попередній стадії) згідно зі способами, описаними в прикладі 22 на стадії (c) і в прикладі 1 на стадіях (e)-(g).

Приклад 74

[4-(4-карбамоіл-1,1-діоксогексагідро-1 λ^6 -тіопіран-4-іл)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

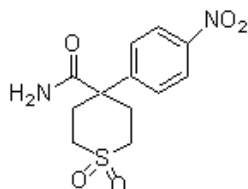


a) 4-(4-Нітрофеніл)-1,1-діоксогексагідро-1 λ^6 -тіопіран-4-карбонітрил



Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-(нітрофеніл)ацетонітрилу і 1-бром-2-(2-бром-етансульфоніл)етану згідно зі способом, описаним у прикладі 73 на стадії (a).

b) Амід 4-(4-нітрофеніл)-1,1-діоксогексагідро-1 λ^6 -тіопіран-4-карбонової кислоти



Розчин 4-(4-нітрофеніл)-1,1-діоксогексагідро-1 λ^6 -тіопіран-4-карбонітрилу (отриманого на попередній стадії) в етанолі і воді обробляли NaBO_3 (Synthetic Communications, 20(4), 563-71, (1990)). Суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічний шар сушили (MgSO_4) і концентрували

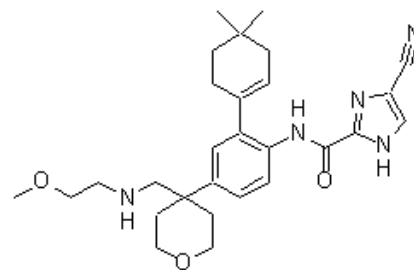
у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі відповідним розчинником з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

c) [4-(4-карбамоіл-1,1-діоксогексагідро-1 λ^6 -тіопіран-4-іл)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

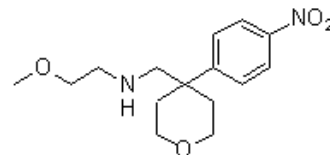
Вказану в заголовку сполуку одержували з амід 4-(4-нітрофеніл)-1,1-діоксогексагідро-1 λ^6 -тіопіран-4-карбонової кислоти (отриманого на попередній стадії) згідно зі способами, описаними в прикладі 22 на стадії (c) і в прикладі 1 на стадії (e)-(g).

Приклад 75

(2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-{4-[(2-метоксіетиламіно)-метил]тетрагідропіран-4-іл}феніл)амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



a) (2-Метоксіетил)-[4-(4-нітрофеніл)тетрагідропіран-4-ілметил]амін



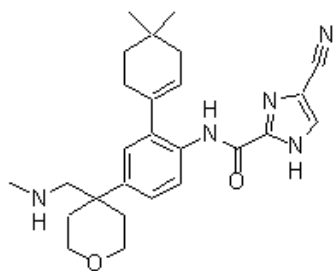
Розчин C-[4-(4-нітрофеніл)тетрагідропіран-4-іл]метиламіну (отриманого в прикладі 73 на стадії (b)) у ТГФ обробляли 1-бром-2-метоксіетаном і TEA. Суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічний шар сушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі відповідним розчинником з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

b) (2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-{4-[(2-метоксі-етиламіно)метил]тетрагідропіран-4-іл}-феніл)амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

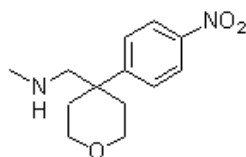
Вказану в заголовку сполуку одержували з (2-метоксіетил)-[4-(4-нітрофеніл)тетрагідропіран-4-ілметил]аміну (отриманого на попередній стадії) згідно зі способами, описаними в прикладі 22, стадія (c), і прикладі 1, стадії (e)-(g).

Приклад 76

[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-{4-метиламінометил-тетрагідропіран-4-іл}феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



а) Метил-[4-(4-нітрофеніл)тетрагідропіран-4-ілметил]амін



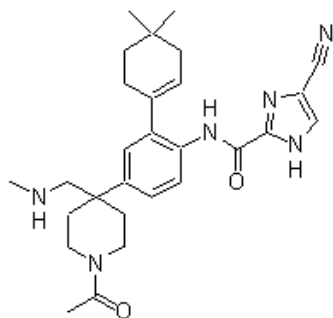
Розчин С-[4-(4-нітрофеніл)тетрагідропіран-4-іл]метиламіну (отриманого в прикладі 73 на стадії (b)) у DCM обробляли формальдегідом згідно зі способом, описаним у літературі, J. Org. Chem., 61, 3849-3862, (1996). Суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічний шар сушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі відповідним розчинником з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

б) [2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-(4-метиламінометил-тетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти

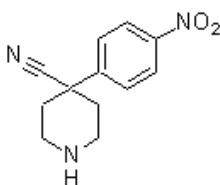
Вказану в заголовку сполуку одержували з метил-[4-(4-нітрофеніл)тетрагідропіран-4-іл-метил]аміну (отриманого на попередній стадії) згідно зі способами, описаними в прикладі 22 на стадії (c) і в прикладі 1 на стадії (e)-(g).

Приклад 77

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

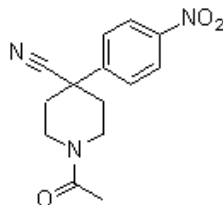


а) 4-(4-Нітрофеніл)піперидин-4-карбонітрил



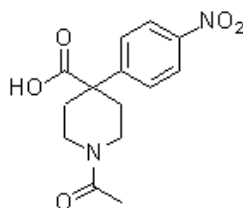
Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-(нітрофеніл)ацетонітрилу і гідрохлорид мехлоретаміну згідно зі способом, описаним у прикладі 73 на стадії (a).

б) 1-ацетил-4-(4-нітрофеніл)піперидин-4-карбонітрил



Розчин 4-(4-нітрофеніл)піперидин-4-карбонітрилу (отриманого на попередній стадії) у CH_2Cl_2 обробляли CH_3COCl і DIEA. Суміш промивали водою, і органічний шар сушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очищували шляхом хроматографії на силікагелі відповідним розчинником з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

с) 1-ацетил-4-(4-нітрофеніл)піперидин-4-карбонова кислота



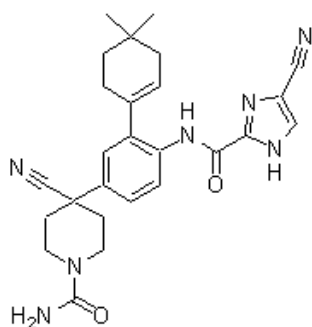
Розчин 1-ацетил-4-(4-нітрофеніл)піперидин-4-карбонітрилу (отриманого на попередній стадії) у EtOH і водному розчині NaOH нагрівали до температури кипіння. Суміш обробляли водним розчином HCl і екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили над MgSO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок очищували хроматографією з оберненою фазою з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

д) [4-(1-ацетил-4-метиламінометилпіперидин-4-іл)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти

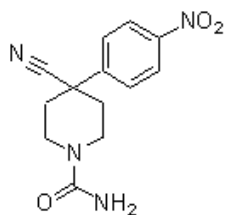
Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-ацетил-4-(4-нітрофеніл)піперидин-4-карбонової кислоти (отриманої на попередній стадії) згідно зі способами, описаними в прикладі 20, у прикладі 21 на стадії (a)-(b), у прикладі 22 на стадії (c)-(d), і в прикладі 1 на стадії (e)-(g).

Приклад 78

Амід 4-ціано-4-[4-[(4-ціано-1Н-імідазол-2-карбоніл)аміно]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти



а) Амід 4-ціано-4-(4-нітрофеніл)піперидин-1-карбонової кислоти

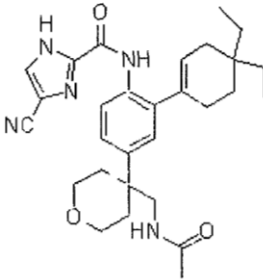
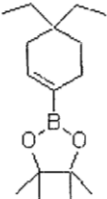
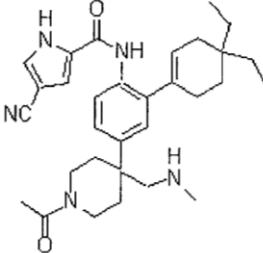
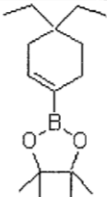
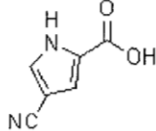


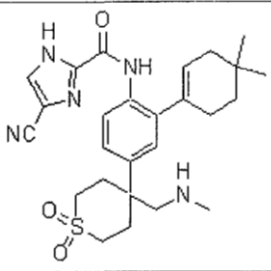
Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-(4-нітрофеніл)піперидин-4-карбонітрилу (отриманого в прикладі 77 на стадії (а)), використовуючи 4-нітрофеніл хлорформіат і аміак у 1,4-діоксані згідно зі способом, описаним у QSAR & Combinatorial Science, 23(10), 854-858 (2004).

б) Амід 4-ціано-4-[4-[(4-ціано-1Н-імідазол-2-карбоніл)аміно]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували з аміду 4-ціано-4-(4-нітрофеніл)піперидин-1-карбонової кислоти (отриманого на попередній стадії) згідно зі способом, описаним у прикладі 22 на стадії (с) і в прикладі 1 на стадії (е)-(g).

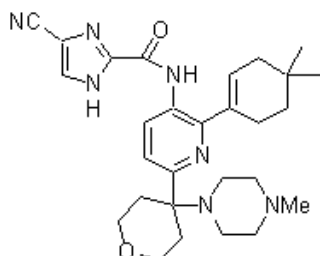
Наступні приклади були отримані згідно зі способами, описаними в попередніх прикладах, з використанням відповідних реагентів, як показано в таблиці далі:

Приклад №.	Назва	Структура	Посилання на спосіб	Реагенти
79	<i>[4-[(4-Ацетил-амінометил)-тетрагідропіран-4-іл]-2-(4,4-діетилциклогекс-1-еніл)феніл]-амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти</i>		Прикл. 73, стадії (а)-(с); Прикл. 22, стадія (с) і Прикл. 1, стадії (е)-(g)	 (WO 2005063705)
80	<i>[4-(1-ацетил-4-метиламінометил піперидин-4-іл)-2-(4,4-діетилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-пірол-2-карбонової кислоти</i>		Прикл. 77, стадії (а) і (b)	 (WO 2005063705)  (Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981))

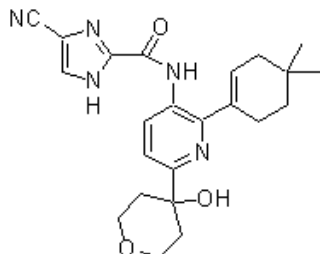
81	<i>[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-(4-метиламінометил-1,1-діоксогексагідро-1λ⁶-тіопіран-4-іл)феніл]амід 4-</i>		Прикл. 74, стадія (а); Прикл. 73, стадія (b)-(d);	
	<i>ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти</i>		Прикл. 76, стадія (а)	

Приклад 82

{2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-6-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)тетрагідропіран-4-іл]піридин-3-іл}амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



а) [2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-6-(4-гідрокситетра-гідропіран-4-іл)піридин-3-іл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

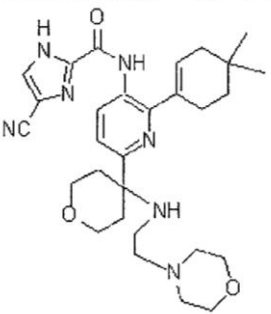
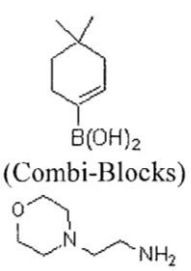


Вказану в заголовку сполуку одержували з [6-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)піридин-3-іл]аміду 5-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманого в прикладі 32 на стадії (d)) і тетрагідропіран-4-ону згідно зі способом, описаним у прикладі 1 на стадії (h).

б) {2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-6-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)тетрагідропіран-4-іл]піридин-3-іл}амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували з [2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)-6-(4-гідрокситетрагідропіран-4-іл)піридин-3-іл]аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманого на попередній стадії) і N-метилпіперазину згідно зі способом, описаним у прикладі 4.

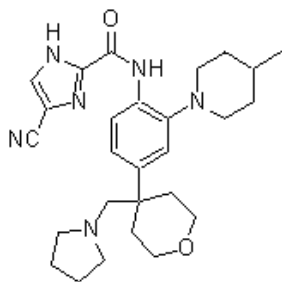
Наступні приклади були отримані згідно зі способами, описаними в попередніх прикладах, з використанням відповідних реагентів, як показано в таблиці далі:

Приклад д №.	Назва	Структура	Посилання на спосіб	Реагенти
83	<i>{2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-6-[4-(2-морфолін-4-ілетиламіно)-тетрагідропіран-4-іл]піридин-3-іл}амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти</i>		Приклад д 82	

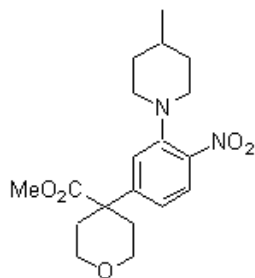
84	<i>{2-(4,4-Діетил-циклогекс-1-еніл)-6-[4-(3-диметиламінопропокси)тетрагідропіран-4-іл]піридин-3-іл}амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти</i>		Приклад 82, стадія (а); Прикл. 2	
85	<i>{2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-6-[4-(4-етилпіперазин-1-іл)тетрагідропіран-4-іл]піридин-3-іл}амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти</i>		Прикл. 82	

Приклад 86

[2-(4-метилпіперидин-1-іл)-4-(4-піролідин-1-ілметилтетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

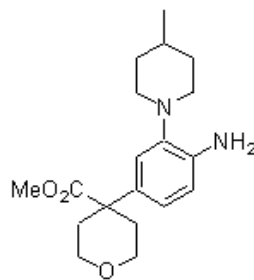


а) Метилловий ефір 4-[3-(4-метилпіперидин-1-іл)-4-нітрофеніл]-тетрагідропіран-4-карбонової кислоти



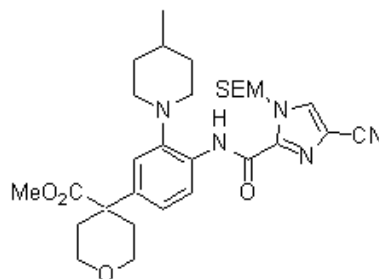
Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 16 на стадії (а), використовуючи метилловий ефір тетрагідропіран-4-карбонової кислоти і 1-(5-бром-2-нітрофеніл)-4-метилпіперидин (US 2005131022 A1).

б) Метилловий ефір 4-[4-аміно-3-(4-метилпіперидин-1-іл)феніл]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували згідно зі способом, описаним у прикладі 16 на стадії (б), використовуючи метилловий ефір 4-[3-(4-метилпіперидин-1-іл)-4-нітрофеніл]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (отриманий на попередній стадії).

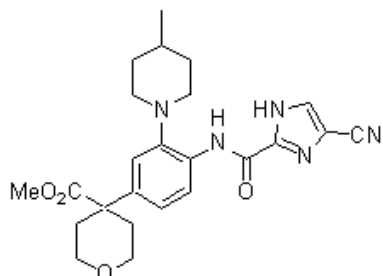
с) Метилловий ефір 4-[4-[[4-ціано-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл]аміно]-3-(4-метилпіперидин-1-іл)феніл]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 16 на стадії (е), використовуючи метилловий ефір 4-[4-аміно-3-(4-метилпіперидин-1-іл)феніл]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (отриманий на попередній

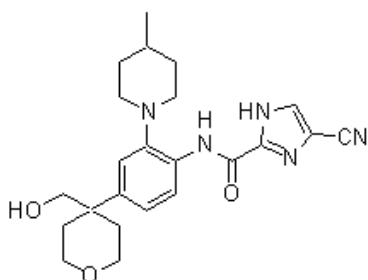
стадії) і 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоксилат калію (отриманий у прикладі 1 на стадії (d)).

d) Метильний ефір 4-[4-[(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)аміно]-3-(4-метилпіперидин-1-іл)феніл]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти



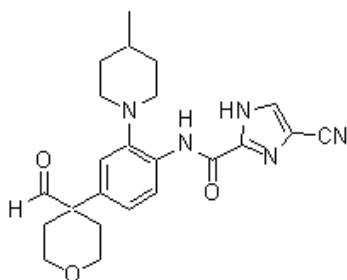
Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 16 на стадії (f), використовуючи метильний ефір 4-[4-[(4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоніл)аміно]-3-(4-метилпіперидин-1-іл)феніл]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (отриманий на попередній стадії).

e) [4-(4-гідроксиметилтетрагідропіран-4-іл)-2-(4-метилпіперидин-1-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 25, використовуючи метильний ефір 4-[4-[(4-ціано-1H-імідазол-2-карбоніл)аміно]-3-(4-метилпіперидин-1-іл)феніл]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти (отриманий на попередній стадії).

f) [4-(4-формілтетрагідропіран-4-іл)-2-(4-метилпіперидин-1-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 26 на стадії (a),

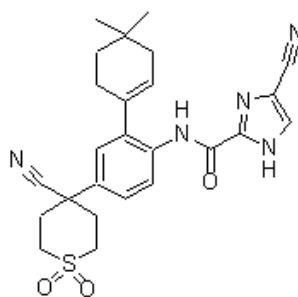
використовуючи [4-(4-гідроксиметилтетрагідропіран-4-іл)-2-(4-метилпіперидин-1-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманий на попередній стадії).

g) [2-(4-метилпіперидин-1-іл)-4-(4-піролідин-1-ілметилтетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

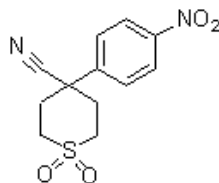
Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 26 на стадії (b), використовуючи [4-(4-формілтетрагідропіран-4-іл)-2-(4-метилпіперидин-1-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманий на попередній стадії) і піролідин.

Приклад 87

[4-(4-ціано-1,1-діоксогексагідро-1λ⁶-тіопіран-4-іл)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

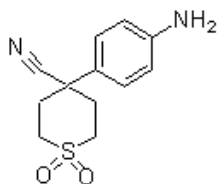


a) 4-(4-Нітрофеніл)-1,1-діоксогексагідро-1λ⁶-тіопіран-4-карбонітрил



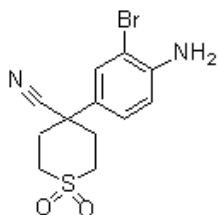
Наважку Na (71,4 мг, 1,79 ммоль, 60%-на дисперсія) у ДМСО (3 мл) і ТГФ (1 мл) обробляли твердим (4-нітрофеніл)ацетонітрилом (121 мг, 0,744 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 хв. Додавали розчин 1-бром-2-(2-брометансульфоніл)етану (250 мг, 0,893 ммоль) у ТГФ (3 мл), і суміш нагрівали при температурі 70°C протягом 1,5 годин. Суміш розподіляли між EtOAc (100 мл) і водою (75 мл) і додавали насичений сольовий розчин (25 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (1×50 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі залишку на колонку 20-g Isolute SPE із сумішшю 10-50% EtOAc-гексан давала вказану в заголовку сполуку (205 мг, 98%) у вигляді твердого продукту білого кольору. ¹H-ЯМР (CDCl₃; 400 МГц): δ 8,33 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,75 (д, 2H, J=8,8 Гц), 3,64-3,52 (м, 2H), 3,29-3,19 (м, 2H), 2,88-2,76 (м, 2H), 2,54-2,44 (м, 2H).

b) 4-(4-Аміноеніл)-1,1-діоксогексагідро-1λ⁶-тіопіран-4-карбонітрил



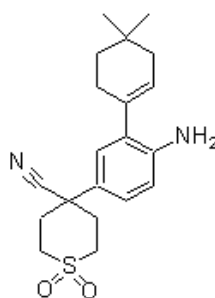
Суспензію 4-(4-нітрофеніл)-1,1-діоксогексагідро-1λ⁶-тіопіран-4-карбонітрилу (205 мг, 0,731 ммоль, отриманого на попередній стадії) у EtOH (5 мл) і води (5 мл) обробляли твердим NH₄Cl (204 мг, 3,66 ммоль) і порошком Fe (392 мг, 7,31 ммоль) і нагрівали до температури 50°C протягом 1,5 годин. Охолоджену суміш фільтрували через целіт, і корж на фільтрі промивали MeOH. Розчинники упарювали у вакуумі. Залишок розбавляли водою (30 мл) і екстрагували EtOAc (2×30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі залишку на колонку 50-g Varian MegaBond Elut SPE із сумішшю 50% EtOAc-гексан давала вказану в заголовку сполуку (114 мг, 62%) у вигляді твердого продукту блідо-жовтого кольору. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для C₁₂H₁₄N₂O₂S, 251,1 (M+H), знайдено 251,2.

с) 4-(4-Аміно-3-бромфеніл)-1,1-діоксогексагідро-1λ⁶-тіопіран-4-карбонітрил



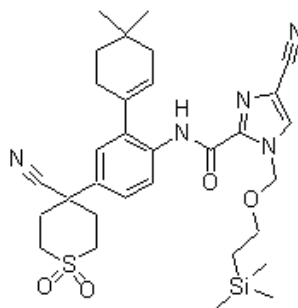
Розчин 4-(4-амінофеніл)-1,1-діоксогексагідро-1λ⁶-тіопіран-4-карбонітрилу (114 мг, 0,455 ммоль, отриманого на попередній стадії) у CH₂Cl₂ (15 мл) охолоджували до температури 0°C, обробляли твердим NBS (77,0 мг, 0,433 ммоль) і перемішували при цій температурі протягом 30 хв. Суміш розбавляли CH₂Cl₂ (20 мл) і промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (1×20 мл). Водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (1×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі залишку на колонку 50-g Varian MegaBond Elut SPE із сумішшю 50% EtOAc-гексан давала вказану в заголовку сполуку (136 мг, 90%) у вигляді твердого продукту білого кольору. ¹H-ЯМР (CDCl₃; 400 МГц): δ 7,53 (д, 1H, J=2,0 Гц), 7,23 (дд, 1H, J=8,4, 2,0 Гц), 6,79 (д, 1H, J=8,0 Гц), 4,40-4,15 (ушир. с, 2H), 3,60-3,45 (м, 2H), 3,26-3,11 (м, 2H), 2,78-2,63 (м, 2H), 2,51-2,38 (м, 2H).

д) 4-[4-аміно-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]-1,1-діоксогексагідро-1λ⁶-тіопіран-4-карбонітрил



Розчин 4-(4-аміно-3-бромфеніл)-1,1-діоксогексагідро-1λ⁶-тіопіран-4-карбонітрилу (109 мг, 0,332 ммоль, отриманого на попередній стадії) у ДМФ (4 мл) обробляли 2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2] діоксабороланом (94,1 мг, 0,398 ммоль) і водним розчином Na₂CO₃ (1,32 мл, 2,66 ммоль, 2,0 M). Суміш дегазували за допомогою ультразвукового опромінення, поміщали в атмосферу Ar, обробляли Pd(dppf)Cl₂ (24,3 мг, 0,034 ммоль) і нагрівали до температури 60°C протягом 24 годин. Охолоджену суміш розбавляли EtOAc і водою. Водний шар екстрагували EtOAc (4×). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі. Очищення залишку шляхом хроматографії на силікагелі на колонку 10-g Isolute SPE (FlashMaster system) із сумішшю 25% EtOAc-гексан давала вказану в заголовку сполуку (119 мг, 100%) у вигляді твердого продукту білого кольору. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для C₂₀H₂₆N₂O₂S, 359,2 (M+H), знайдено 359,3.

е) 4-[4-ціано-1,1-діоксогексагідро-1λ⁶-тіопіран-4-іл]-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



Розчин 4-[4-аміно-3-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]-1,1-діоксогексагідро-1λ⁶-тіопіран-4-карбонітрилу (119 мг, 0,332 ммоль, отриманого на попередній стадії) і калієвої солі 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбоксилату (123 мг, 0,398 ммоль, отриманої в прикладі 1 на стадії (d)) у CH₂Cl₂ (10 мл) обробляли PyBroP (217 мг, 0,465 ммоль) і DIEA (231 мкл, 1,33 ммоль) при кімнатній температурі протягом 45 хв. Суміш розбавляли CH₂Cl₂ (30 мл) і промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (1×30 мл). Водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (1×30 мл), і об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі залишку на колонку 20-g Isolute SPE

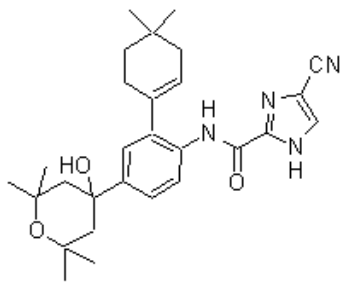
(FlashMaster system) із сумішшю 10-25% EtOAc-гексан давала вказану в заголовку сполуку (193 мг, 95%) у вигляді твердого продукту не зовсім білого кольору. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $C_{31}H_{41}N_5O_4SSi$, 608,3 (M+H), знайдено 608,3.

f) [4-(4-ціано-1,1-діоксогексагідро-1 λ^6 -тіопіран-4-іл)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

Розчин [4-(4-ціано-1,1-діоксогексагідро-1 λ^6 -тіопіран-4-іл)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]аміду 4-ціано-1-(2-триметилсиланілетоксиметил)-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (193 мг, 0,318 ммоль, отриманого на попередній стадії) у CH_2Cl_2 (10 мл) обробляли ТФО (2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Додавали EtOH (5 мл), і суміш концентрували досуха. Залишок обробляли CH_2Cl_2 і акуратно промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$ (1 \times). Водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (1 \times), і об'єднані водні шари сушили над $MgSO_4$ і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі залишку на колонку 20-g Isolute SPE (FlashMaster system) із сумішшю 25-50% EtOAc-гексан давала вказану в заголовку сполуку (50,4 мг, 33%) у вигляді твердого продукту білого кольору. 1H -ЯМР (CD_3OD ; 400 МГц): δ 8,39 (д, 1H, $J=8,8$ Гц), 8,01 (с, 1H), 7,53 (дд, 1H, $J=8,8$, 2,0 Гц), 7,42 (д, 1H, $J=2,0$ Гц), 5,85-5,80 (м, 1H), 3,59-3,46 (м, 2H), 2,81-2,69 (м, 2H), 2,62-2,52 (м, 2H), 2,39-2,32 (м, 2H), 2,17-2,10 (м, 2H), 1,68-1,58 (м, 4H), 1,13 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $C_{25}H_{27}N_5O_3S$, 478,2 (M+H), знайдено 478,2.

Приклад 88

[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-(4-гідрокси-2,2,6,6-тетраметил-тетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



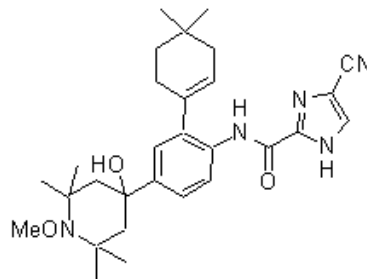
Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 1 на стадії (h), використовуючи

[4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманий у прикладі 1 на стадії (g) і 2,2,6,6-тетраметил тетрагідропіран-4-он (WO 2005012220)). 1H -ЯМР (CD_3OD ; 400 МГц): δ 8,16 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,98 (с, 1H), 7,38 (дд, 1H, $J=8,4$, 2,0 Гц), 7,34 (д, 1H, $J=2,0$ Гц), 5,74 (ушир. с, 1H), 2,32 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 1,87 (м, 4H), 1,56-1,58 (м, 8H), 1,56 (с, 6H), 1,21 (с, 6H).

Приклад 89

[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-(4-гідрокси-1-метокси-2,2,6,6-тетраметилпіперидин-

4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

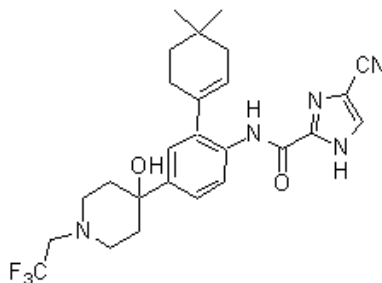


Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 1 на стадії (h), використовуючи

[4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманий у прикладі 1 на стадії (g) і 1-метокси-2,2,6,6-тетраметилпіперидин-4-он (WO 9854174)). 1H -ЯМР (CD_3OD ; 400 МГц): δ 8,21(д, 1H, $J=8,4$ Гц), 8,01 (с, 1H), 7,45 (дд, 1H, $J=8,4$, 2,0 Гц), 7,37 (д, 1H, $J=2,0$ Гц), 5,75 (ушир. с, 1H), 4,08 (с, 3H), 2,35 (м, 4H), 2,09 (м, 4H), 1,72 (с, 6H), 1,61 (м, 2H), 1,50 (с, 6H), 1,10 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $C_{29}H_{39}N_5O_3$, 506,3 (M+H), знайдено 506,3.

Приклад 90

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

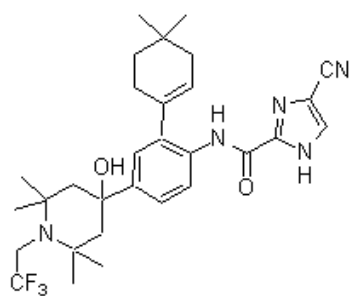


Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 1 на стадії (h), використовуючи

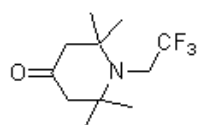
[4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманий у прикладі 1 на стадії (g) і 1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-он (WO 9621452)). 1H -ЯМР (CD_3OD ; 400 МГц): δ 12,9 (ушир. с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,21 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,63 (с, 1H), 7,38 (дд, 1H, $J=8,4$, 2,0 Гц), 7,24 (д, 1H, $J=2,0$ Гц), 5,73 (ушир. с, 1H), 4,13 (м, 2H), 2,91-3,23 (м, 4H), 1,93-2,32 (м, 4H), 1,53 (м, 2H), 1,08 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $C_{26}H_{30}F_3N_5O_2$, 502,5 (M+H), знайдено 502,2.

Приклад 91

{2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-[4-гідрокси-2,2,6,6-тетраметил-1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл]феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



a) 2,2,6,6-тетраметил-1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-он



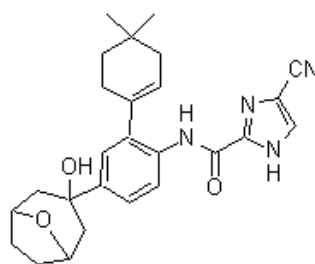
До розчину 2,2,6,6-тетраметил-1-(2,2,2-трифтор-етил)піперидин-4-олу (780 мг, 3,25 ммоль; J. Phys. Org. Chem., 16(3), 175-182 (2003)) у DCM (50 мл) порціями додавали періодинан Десс-Мартіна (1,6 г, 3,2 ммоль; Adv. Syn. Catalysis, 346, 111-124 (2004)) при температурі 0°C. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин, розбавляли насиченим розчином NaHCO_3 (50 мл) і екстрагували DCM (3×25 мл). Органічні шари поєднували, сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Отримане масло піддавали хроматографії на діоксиді кремнію (10-50% EtOAc/гексан) з одержанням вказаної в заголовку сполуки 309 мг, 40%. Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}$, 238,1 (M+H), знайдено 238,0.

b) {2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-[4-гідрокси-2,2,6,6-тетраметил-1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл]феніл}амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 1 на стадії (h), використовуючи [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманий у прикладі 1 на стадії (g)) і 2,2,6,6-тетраметил-1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-он (отриманий вище). ^1H -ЯМР (CD_3OD ; 400 МГц): δ 8,22 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,98 (с, 1H), 7,43 (дд, 1H, J=8,4, 2,0 Гц), 7,33 (д, 1H, J=2,0 Гц), 5,73 (ушир. с, 1H), 4,18 (м, 2H), 2,28-2,36 (м, 4H), 2,08 (м, 4H), 1,73 (с, 6H), 1,58 (м, 2H), 1,42 (м, 6H), 1,08 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$, 558,3 (M+H), знайдено 558,0.

Приклад 92

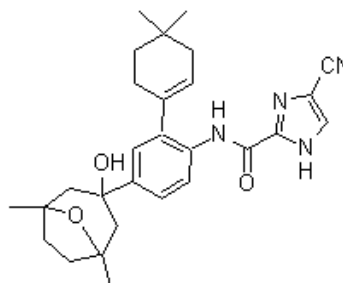
[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-(3-гідрокси-8-окса-біцикло[3,2,1]окт-3-ил)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 1 на стадії (h), використовуючи [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманий у прикладі 1 на стадії (g)) і 8-окса-біцикло[3,2,1]октан-3-он (Liebig's Annalen der Chemie, (1), 1-5 (1987)). ^1H -ЯМР (CDCl_3 ; 400 МГц): δ 11,69 (ушир. с, 1H), 9,56 (с, 1H), 8,36 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,70 (с, 1H), 7,48 (дд, 1H, J=8,4, 2,0 Гц), 7,30 (д, 1H, J=2,0 Гц), 5,79-5,74 (м, 1H), 4,58-4,50 (м, 2H), 2,48-2,41 (м, 2H), 2,40-2,37 (м, 2H), 2,32-2,25 (м, 2H), 2,12-2,07 (м, 2H), 2,05-1,96 (м, 2H), 1,83-1,76 (м, 2H), 1,57-1,53 (м, 2H), 1,10 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$, 447,2 (M+H), знайдено 447,1.

Приклад 93

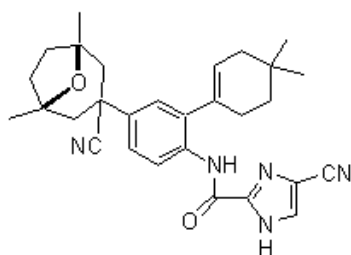
[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-еніл)-4-(3-гідрокси-1,5-диметил-8-оксабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 1 на стадії (h), використовуючи [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманий у прикладі 1 на стадії (g)) і 1,5-диметил-8-оксабіцикло[3,2,1]октан-3-он (J. Org. Chem., 64(10), 3398-3408 (1999)). ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$; 400 МГц): δ 14,25 (ушир. с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,90 (д, 1H, J=8,3 Гц), 7,33 (дд, 1H, J=2,3, 8,6 Гц), 7,27 (м, 1H), 5,65 (м, 1H), 4,88 (с, 1H), 2,42-2,37 (м, 2H), 2,26-2,22 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,81-1,71 (м, 4H), 1,53-1,47 (м, 4H), 1,23 (с, 6H), 1,00 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$, 475,2 (M+1), знайдено 475,1.

Приклад 94

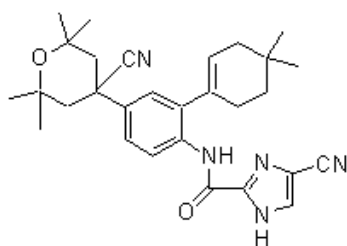
[4-(3-ціано-1,5-диметил-8-оксабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



До суспензії [2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)-4-(3-гідрокси-1,5-диметил-8-оксабіцикло[3,2,1]окт-3-ил)феніл]аміду 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (21 мг, 0,044 ммоль, отриманого в прикладі 93) у 1 мл DCM при температурі 0°C додавали TMSCN (25 мкл, 0,19 ммоль), потім SnCl_4 (4 мг, 0,01 ммоль), розчинений у 0,08 мл DCM. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і знову обробляли 25 мкл TMSCN, а потім SnCl_4 (8 мг, 0,02 ммоль) у 0,2 мл DCM. Після того, як реакційна суміш стала гомогенною, додавали 1 мл MeOH, потім 2 мл води. Суміш перемішували протягом 5 хв, додавали CHCl_3 (5 мл) і шари розділяли. Органічний шар сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Очищення залишку два рази за допомогою препаративної ТШХ (5% MeOH- CHCl_3 , потім 50% EtOAc-гексан) давала вказану в заголовку сполуку (6 мг, 28%). ^1H -ЯМР (CD_3OD ; 400 МГц): δ 8,09 (д, 1H, $J=8,3$ Гц), 7,70 (с, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 7,16-7,12 (м, 1H), 5,66-5,64 (м, 1H), 2,80-2,56 (м, 4H), 2,22-2,14 (м, 2H), 2,02-1,97 (м, 2H), 1,81-1,77 (м, 4H), 1,51-1,46 (м, 2H), 1,25 (с, 3H), 1,25 (с, 1H), 0,98 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2$ 484,2 ($M+1$), знайдено 484,0.

Приклад 95

[4-(4-ціано-2,2,6,6-тетраметилтетрагідропіран-4-іл)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували способом, описаним у прикладі 94, використовуючи [2-(4,4-диметилциклогекс-1-еніл)-4-(4-гідрокси-2,2,6,6-тетраметилтетрагідропіран-4-іл)феніл]амід 4-ціано-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (отриманий у прикладі 88): ^1H -ЯМР (CD_3OD ; 400 МГц): δ 8,47 (д, 1H, $J=8,6$ Гц), 8,00 (с, 1H), 7,62 (дд, 1H, $J=2,5, 8,6$ Гц), 7,52 (м, 1H), 5,94 (м, 1H), 2,53-2,49 (м, 4H), 2,25 (м, 2H), 2,02-1,99 (м, 2H), 1,79-1,75 (м, 8H), 1,45 (с, 6H), 1,25 (с, 6H). Мас спектр (ESI, m/z): Обчисл. для $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$, 486,2 ($M+H$), знайдено 486,2.

IV. Результати

Флуоресцентний поляризаційний конкурентний імуноаналіз

Для визначення здатності вибраних сполук формули I інгібувати c-fms використовували аналіз автофосфорилування шляхом проведення флуоресцентного поляризаційного конкурентного імуноаналізу. Аналіз проводили в чорних 96-ямкових мікроплашках (LJL BioSystems). Використовуваний буфер для аналізу містив 100 мМ 4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-етансульфонової кислоти (HEPES, pH 7,5), 1 мМ 1,4-дитіо-DL-треїтолу (DTT), 0,01% (за об'ємом) Tween-20. Безпосередньо перед проведенням аналізу сполуки розбавляли в буфері для аналізу, що містить 4% диметилсульфоксиду (DMSO). У кожну ямку додавали 5 мкл сполуки, а потім додавали 3 мкл суміші, що містить 33 нМ c-fms (Johnson & Johnson PRD) і 16,7 мМ MgCl_2 (Sigma), у буфері для аналізу. Кінцями реакцію ініціювали додаванням 2 мкл 5 мМ АТФ (Sigma) у буфері для аналізу. Кінцеві концентрації в процесі аналізу складали 10 нМ c-fms, 1 мМ АТФ, 5 мМ MgCl_2 , 2% DMSO. У кожній мікроплашці проводили контрольні реакції: у ямках позитивного і негативного контролю замість сполуки додавали буфер для аналізу (з 4% DMSO); крім того, у ямки з позитивним контролем додавали 1,2 мкл 50 мМ етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA).

Планшети інкубували при кімнатній температурі протягом 45 хв. Наприкінці інкубації реакційну суміш гасили додаванням 1,2 мкл 50 мМ EDTA (EDTA не додавали в цей момент в ямки позитивного контролю; дивися вище). Після 5 хвилин інкубації в кожну ямку додавали 10 мкл суміші (1/1/3) антитіла проти фосфотирозину (10 \times), мітку РТК green (10 \times , перемішаного на вортексі), буфера для розведення FP, відповідно (усі виробництва Pan Vera, cat. #P2837). Плашки накривали, інкубували протягом 30 хв при кімнатній температурі і зчитували значення поляризації флуоресценції на аналізаторі. Настроювання апаратури були наступними: фільтр довжини хвилі зсуву 485 нм; фільтр довжини хвилі випромінювання 530 нм; висота Z: середина ямки; фактор G: 0,93. У цих умовах значення поляризації флуоресценції в позитивному і негативному контролях складали приблизно 300 і 150, відповідно, і використовували для визначення 100% і 0% інгібування активності c-fms. Значення IC_{50} , що вказуються, являють собою середні значення трьох незалежних вимірів.

Аналіз макрофагів кісткового мозку миші, стимульованих CSF-1

Макрофаги одержували шляхом культивування клітин кісткового мозку миші в середовищі альфа-MEM з додаванням 10% FCS і 50 нг/мл рекомбінантного CSF-1 миші в бактеріологічних плашках. На шостий день макрофаги відокремлювали від чашок, промивали і ресуспендували до 0,05 мільйон клітин/мл в альфа-MEM, що містить 10% FCS. Сто мкл клітинної суспензії розподіляли по ямках у 96-ямковій плашці для культивування. Також у ямки, крім того, додавали 50 мкл середовища, що містить 15 нг/мл CSF-1, 3 мкМ індометацину і 3 \times розведених серій дослі-

джуваних сполук. Клітини культивували протягом 30 годин при 37 градусах і 5% CO₂. Протягом наступних шести годин до культур додатково додавали 30 мкл середовища, що містить 1:500 розчин бромдеоксіуредину (BrDU). Наприкінці культивування плашки центрифугували при швидкості 1000 об/хв протягом 1 хвилини і 130 мкл середовища видаляли за допомогою піпетки і заміщаючи 150 мкл фіксуючого розчину протягом 1 години при кімнатній температурі. Потім фіксуючий розчин видалили з плашок, і плашки залишали сушитися на повітрі. Включення BrDU у фіксовані висушені клітини кількісно оцінювали, використовуючи специфічну ELISA.

У таблиці 2 наведені результати аналізу для характерних сполук за даним винаходом.

Таблиця 2

Приклад #	1 нМ с-fms; пептидний Рі аналіз IC-50 (мкМ)	Проліферація BMDM, стимульована mCSF (миші) IC-50 (мкМ)
1	0,0007	0,004
2	0,00042	0,0022
3	0,0017	N/A
4	0,0018	0,014
5	0,0005	0,0024
6	0,0016	0,015
7	0,00067	0,011
8	0,004	0,015
9	0,0019	0,1
10	0,0079	>0,3
11	0,0029	0,035
12	0,0011	0,031
13	0,0008	0,0081
14	0,0039	0,0095
15	0,0029	0,014
16	0,00067	0,046
17	0,00056	>0,3

18	0,0036	0,3
19	0,0018	0,019
20	0,0018	0,02
21	0,0016	0,0079
22	0,0008	>0,3
23	0,0064	>0,3
24	0,0008	0,014
25	0,00049	0,0065
26	0,003	0,0053
27	0,0029	0,0045
28	0,0084	0,028
29	0,0016	0,011
30	0,0032	0,007
31	0,0014	0,003
32	0,0032	0,019
33	0,0037	0,033
34	0,0015	0,0172
35	0,0007	0,0058
87	0,0011	0,0082
88	0,0024	0,0064
89	0,013	0,02
90	0,0065	0,04
91	~0,21	0,061
92	0,0022	0,012
93	0,0029	0,0089
94	0,082	>0,1
95	0,026	0,029

Хоча в попередньому описі відображені основи даного винаходу з прикладами, представленими з ілюстративною метою, варто розуміти, що практика застосування даного винаходу охоплює всі звичайні варіанти, зміни і/або модифікації, що підпадають під обсяг формули винаходу, що іде далі, і їхні еквіваленти.

Усі публікації, розкриті в представленому вище описі, включені в даний документ цілком як посилання.