



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 475 483** (13) **C2**

(51) МПК

*C07D 401/12* (2006.01)

*A61P 7/00* (2006.01)

*C07D 233/90* (2006.01)

*C07D 405/12* (2006.01)

*C07D 405/14* (2006.01)

*C07D 409/12* (2006.01)

*A61K 31/4178* (2006.01)

*A61K 31/5355* (2006.01)

*A61K 31/496* (2006.01)

*A61K 31/382* (2006.01)

*A61K 31/4418* (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2008145763/04, 18.04.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
18.04.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
20.04.2006 US 60/793,667

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2010 Бюл. № 15

(45) Опубликовано: 20.02.2013 Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2004/096795 A, 11.11.2004. WO 2004/022525 A, 18.03.2004. WO 01/49667 A, 12.07.2001. RU 2196139 C2, 10.01.2003.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 20.11.2008

(86) Заявка РСТ:  
US 2007/066868 (18.04.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2007/124319 (01.11.2007)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364

(72) Автор(ы):

ИЛЛИГ Карл Р. (US),  
БОЛЛЕНТАЙН Шелли К. (US),  
ЧЭНЬ Цзиньшэн (US),  
ДЕЖАРЛЕ Рене Луиз (US),  
МИГАЛЛА Санатх К. (US),  
ТОМЧУК Брюс Е. (US),  
УОЛЛ Марк (US),  
УИЛСОН Кеннет (US)

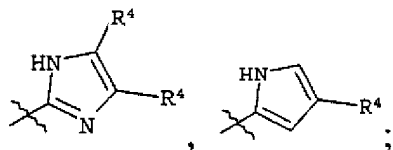
(73) Патентообладатель(и):

ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В. (BE)

## (54) ИНГИБИТОРЫ C-FMS КИНАЗЫ

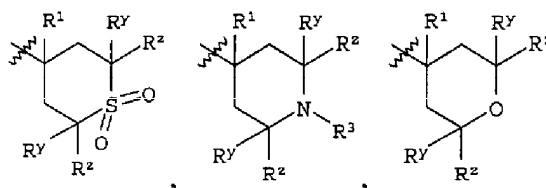
(57) Реферат:

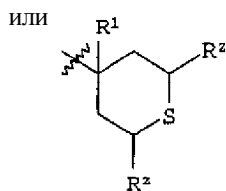
Настоящее изобретение относится к органической химии, а именно к соединениям формулы I или к его фармацевтически приемлемым солям, где W представляет собой



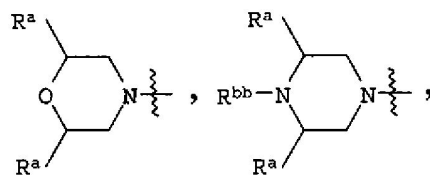
где каждый  $R^4$  независимо представляет собой H или CN;  $R^2$  представляет собой циклоалкил, который может быть независимо

замещен двумя следующими заместителями:  $C_{(1-3)}$ алкилом; Z представляет собой H; J представляет собой CH или N; X представляет собой



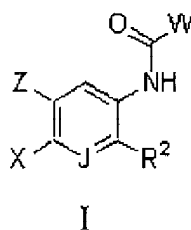


где  $R^1$  представляет собой  $-OR^a$ ,  $-CN$ ,  $-NA^1A^2$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-COOR^a$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CH_2-NA^1A^2$ ,  $-CONA^1A^2$ ,  $-CH_2OR^a$ ,  $-NHCH_2CH_2OR^a$ ,  $-OC_{(1-4)}\text{алкил}NA^1A^2$ ,  $OCH_2CO_2R^a$  и тетразолил;  $R^z$  и  $R^y$  независимо представляют собой H или  $-C_{(1-4)}\text{алкил}$ , где оба  $R^z$  могут иметь или син, или *анти* стереохимию; альтернативно оба  $R^z$  в син взаимосвязи могут быть взяты вместе с образованием  $-(CH_2)_n-$ , где n равно 2;  $R^3$  представляет собой  $C_{(1-3)}\text{алкил}-CF_3$  или  $-COCH_3$ ;  $A^1$  представляет собой H или  $-C_{(1-4)}\text{алкил}$ ;  $A_2$  представляет собой H или  $-C_{(1-4)}\text{алкил}$ ; альтернативно,  $A^1$  и  $A$  могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием гетероциклического кольца, выбранного из



где  $R^a$  представляет собой H или  $C_{(1-4)}\text{алкил}$ ;  $R^{bb}$  представляет собой H,  $-C_{(1-4)}\text{алкил}$ , и

$-CH_2CO_2H$ , где циклоалкил относится к частично ненасыщенному кольцу с 6 атомами углерода. Также изобретение относится к конкретным соединениям формулы I, к фармацевтической композиции на основе соединения формулы I, к способам лечения воспаления и аутоиммунных заболеваний. Технический результат: получены новые соединения формулы I, полезные в качестве ингибиторов c-fms. 6 н. и 4 з.п. ф-лы, 2 табл., 44 пр.



RU 2 4 7 5 4 8 3 C 2

RU 2 4 7 5 4 8 3 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
**C07D 401/12** (2006.01) **A61P 7/00** (2006.01)  
**C07D 233/90** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 409/12** (2006.01)  
**A61K 31/4178** (2006.01)  
**A61K 31/5355** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 31/382** (2006.01)  
**A61K 31/4418** (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2008145763/04, 18.04.2007**

(24) Effective date for property rights:  
**18.04.2007**

Priority:

(30) Convention priority:  
**20.04.2006 US 60/793,667**

(43) Application published: **27.05.2010 Bull. 15**

(45) Date of publication: **20.02.2013 Bull. 5**

(85) Commencement of national phase: **20.11.2008**

(86) PCT application:  
**US 2007/066868 (18.04.2007)**

(87) PCT publication:  
**WO 2007/124319 (01.11.2007)**

Mail address:  
**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3, OOO  
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",  
pat.pov. A.V.Mitsu, reg.№ 364**

(72) Inventor(s):

**ILLIG Karl R. (US),  
BOLLENTAJN Shelli K. (US),  
ChEhN' Tszin'shehn (US),  
DEZhARLE Rene Luiz (US),  
MIGALLA Sanatk K. (US),  
TOMChUK Brjus E. (US),  
UOLL Mark (US),  
UILSON Kennet (US)**

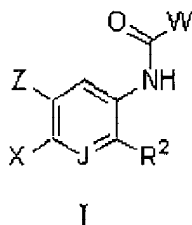
(73) Proprietor(s):

**JaNSSEN FARMATsEVTIKA N.V. (BE)**

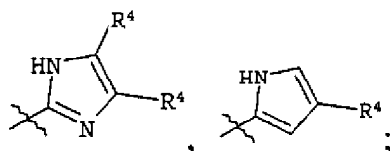
(54) **C-FMC KINASE INHIBITORS**

(57) Abstract:

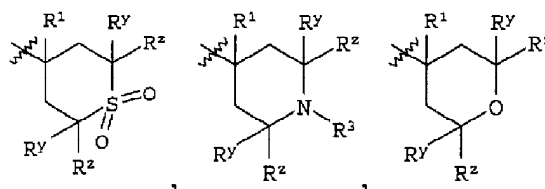
FIELD: chemistry.  
 SUBSTANCE: present invention relates to organic chemistry and specifically to compounds of formula I or pharmaceutically



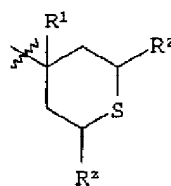
acceptable salts thereof, where W is where each



R<sup>4</sup> independently denotes H or CN; R<sup>2</sup> denotes a cycloalkyl which can be independently substituted with two of the following substituents: C<sub>(1-3)</sub>alkyl; Z denotes H; J denotes CH or N; X denotes

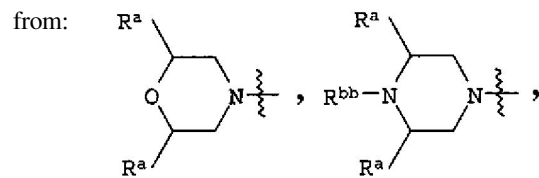


or ; where R<sup>1</sup> denotes -OR<sup>a</sup>, -CN, -NA



<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COOR<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-  
 NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CONA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -

NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -OC<sub>(1-4)</sub>alkylNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>,  
 OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> and tetrazolyl; R<sup>z</sup> and R<sup>y</sup> independently  
 denotes H or -C<sub>(1-4)</sub>alkyl, where both R<sup>z</sup> may have  
 syn or anti stereochemistry; alternatively both R<sup>z</sup> in  
 syn interaction may be taken together to form -  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, where n equals 2; R<sub>3</sub> denotes C<sub>(1-3)</sub>alkyl-  
 CF<sub>3</sub> or -COCH<sub>3</sub>; A<sup>1</sup> denotes H or -C<sub>(1-4)</sub>alkyl;  
 A<sup>2</sup> denotes H or -C<sub>(1-4)</sub>alkyl; alternatively, A<sup>1</sup> and A<sup>2</sup>  
 may be taken together with a nitrogen atom with which  
 they are bonded to form a heterocyclic ring selected



where R<sup>a</sup> denotes H or C<sub>(1-4)</sub>alkyl; R<sup>bb</sup> denotes H, -  
 C<sub>(1-4)</sub>alkyl, and -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, where cycloalkyl relates  
 to a partially unsaturated ring with 6 carbon atoms.  
 The invention also relates to specific compounds of  
 formula I, a pharmaceutical composition based on the  
 compound of formula I and methods of treating  
 inflammation and autoimmune diseases.

EFFECT: novel compounds of formula I which are  
 useful as c-fms inhibitors are obtained.

10 cl, 2 tbl, 44 ex

R U 2 4 7 5 4 8 3 C 2

R U 2 4 7 5 4 8 3 C 2

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США серийный № 60/793667, поданной 20 апреля 2006, содержание которой включено в настоящий документ в качестве ссылки в полном объеме.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

5 Настоящее изобретение относится к новым соединениям, действующим в качестве ингибиторов протеинтирозинкиназ. Более конкретно, настоящее изобретение относится к новым соединениям, действующим в качестве ингибиторов киназы c-fms.

10 Протеинкиназы представляют собой ферменты, которые являются основными компонентами сигнального каскада, катализируя перенос концевой фосфата аденозин-5'-трифосфата (АТФ) на гидроксигруппу тирозинового, серинового и треонинового остатка белков. Таким образом, ингибиторы протеинкиназ и субстраты протеинкиназ являются чрезвычайно важными инструментами оценки физиологических последствий активации протеинкиназ. Было показано, что 15 сверхэкспрессия или изменение экспрессии нормальных или мутантных протеинкиназ у млекопитающих играет важную роль в развитии многих заболеваний, включая рак и сахарный диабет.

Протеинкиназы могут быть разделены на два класса: протеинкиназы, которые 20 предпочтительно фосфорилируют тирозиновые остатки (протеинтирозинкиназы), и протеиназы, которые предпочтительно фосфорилируют сериновый и/или треониновый остаток (протеинсериотреонинкиназы). Протеинтирозинкиназы выполняют различные функции, начиная со стимуляции роста и дифференцировки и заканчивая подавлением пролиферации клеток. Они могут быть классифицированы 25 либо как рецепторные протеинтирозинкиназы, либо как внутриклеточные протеинтирозинкиназы. Рецепторные протеинтирозинкиназы, которые содержат внеклеточный домен связывания лиганда и внутриклеточный каталитический домен со свойственной тирозинкиназе активностью, разделены на 20 подсемейств.

30 Семейство рецепторных тирозинкиназ эпидермального фактора роста («EGF»), которое включает рецепторы HER-1, HER-2/neu и HER-3, содержит внеклеточный домен связывания, трансмембранный домен и внутриклеточный цитоплазматический каталитический домен. Связывание с рецептором приводит к инициации большого числа внутриклеточных процессов фосфорилирования, зависимых от тирозинкиназ, 35 что в конечном итоге приводит к транскрипции онкогенов. Возникновение рака молочной железы, колоректального рака и рака предстательной железы связывают с этим семейством рецепторов.

Рецептор инсулина («IR») и рецептор инсулиноподобного фактора роста I («IGF- 40 1R») структурно и функционально сходны, но обладают разными биологическими эффектами. Сверхэкспрессию IGF-1R связывают с раком молочной железы.

Рецепторы тромбоцитарного фактора роста («PDGF») опосредуют клеточные 45 ответы, которые включают пролиферацию, миграцию и выживанием клеток, и включают PDGFR, рецептор фактора стволовых клеток (c-kit) и c-fms. Эти рецепторы связывают с такими заболеваниями, как атеросклероз, фиброз и пролиферативная витреоретинопатия.

Рецепторы фактора роста фибробластов («FGR») состоят из четырех рецепторов, 50 которые отвечают за образование кровеносных сосудов, рост конечностей, а также рост и дифференцировку многочисленных типов клеток.

Фактор роста эндотелия сосудов («VEGF»), мощный митоген эндотелиальных клеток, продуцируется в повышенном количестве многими опухолями, включая карциному яичников. Известные рецепторы VEGF обозначены как VEGFR-1 (Flt-1),

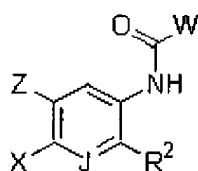
VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3 (Flt-4). Родственная группа рецепторов, киназы tie-1 и tie-2, была обнаружена в эндотелии сосудов и кроветворных клетках. Рецепторы VEGF связывают с образованием и развитием сосудов и ангиогенезом.

Внутриклеточные протеинтирозинкиназы также известны как нереперторные протеинтирозинкиназы. Было идентифицировано свыше 24 таких киназ, классифицированных на 11 подсемейств. Серинтреонинпротеинкиназы, такие как клеточные протеинтирозинкиназы, в основном являются внутриклеточными.

Примерами патологических состояний, которые связывают с патологической активностью протеинтирозинкиназ, являются сахарный диабет, ангиогенез, псориаз, рестеноз, глазные болезни, шизофрения, ревматоидный артрит, сердечно-сосудистые заболевания и рак. Таким образом, существует потребность в селективных и мощных низкомолекулярных ингибиторах протеинтирозинкиназ. Патентные заявки США №№6383790, 6346625, 6235746, 6100254 и международные заявки PCT WO 01/47897, WO 00/27820 и WO 02/068406 свидетельствуют о последних попытках синтезировать такие ингибиторы.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

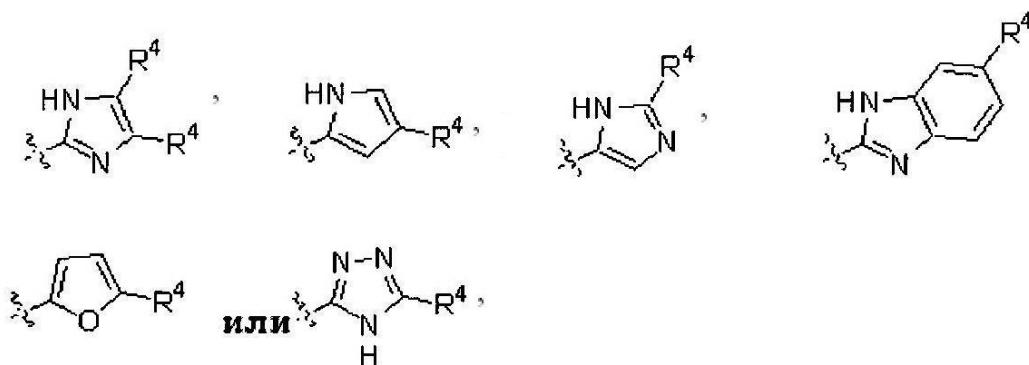
Настоящее изобретение решает существующую потребность в селективных и эффективных ингибиторах протеинтирозинкиназ благодаря эффективным ингибиторам киназы c-fms. Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы I:



I

или к их сольватам, гидратам, таутомерам или фармацевтически приемлемым солям,

где W представляет собой



где каждый R<sup>4</sup> независимо представляет H, F, Cl, Br, I, OH, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SC<sub>(1-4)</sub>алкил, SOC<sub>(1-4)</sub> алкил, SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub> алкил, -C<sub>(1-3)</sub>алкил, CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>, C<sup>=</sup>-CR<sup>g</sup> или CN,

где R<sup>d</sup> представляет собой H или -C<sub>(1-3)</sub>алкил;

R<sup>e</sup> представляет собой H или -C<sub>(1-3)</sub>алкил;

R<sup>f</sup> представляет собой H или -C<sub>(1-3)</sub>алкил; и

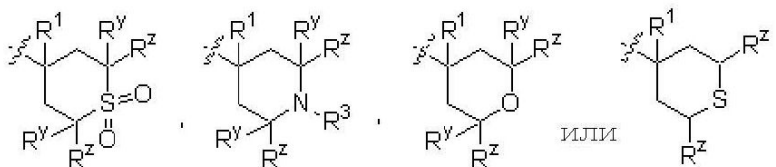
R<sup>g</sup> представляет собой H, -CH<sub>2</sub>OH или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH;

$R^2$  представляет собой циклоалкил, спирозамещенный циклоалкенил, гетероцикл, спирозамещенный пиперидинил, тиофенил, дигидросульфопиранил, фенил, фуранил, тетрагидропиридил или дигидропиранил, каждый из которых может  
5 быть независимо замещен любым, одним или двумя, из следующих заместителей:

$Z$  представляет собой H, F или  $CH_3$ ;

$J$  представляет собой CH или N;

$X$  представляет собой



где  $R^1$  представляет собой  $-C_{(1-4)}$ алкил,  $-OR^a$ ,  $-CN$ ,  $-NA^1A^2$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-COOR^a$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CH_2-NA^1A^2$ ,  $-CONA^1A^2$ ,  $-CH_2OR^a$ ,  $-OC_{(1-4)}$ алкил $OR^a$ ,  $-NHCH_2CH_2CO_2R^a$ ,  $-NHCH_2CH_2OR^a$ ,  $-NR^aCH_2CH_2NA^1A^2$ ,  $-OC_{(1-4)}$ алкил $NA^1A^2$ ,  $-OCH_2CO_2R^a$ ,  $-CH_2CO_2R^a$ ,  $-CH_2CH_2SO_2C_{(1-4)}$ алкил,  $-SO_2CH_2CH_2NA^1A^2$ ,  $-SOCH_2CH_2NA^1A^2$ ,  $-SCH_2CH_2NA^1A^2$ ,  $-NHSO_2CH_2CH_2NA^1A^2$ , фенил, имидазолил, тиазолил, 4H-[1,2,4]оксадиазол-5-онил, 4H-пирроло[2,3-b]пиазинил, пиридинил, [1,3,4]оксадиазолил, 4H-[1,2,4]триазилил, тетразолил, пиразолил, [1,3,5]триазилил и [1,3,4]тиадиазолил;

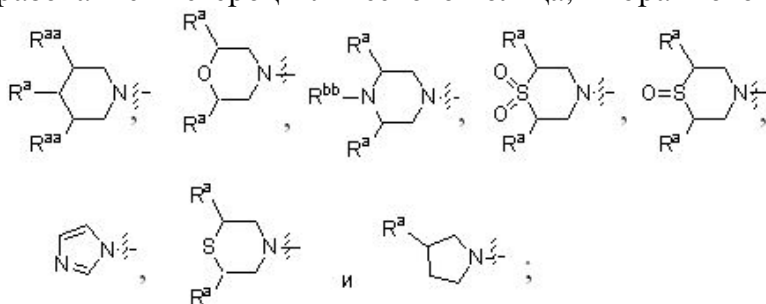
$R^Z$  и  $R^Y$  независимо представляют собой H или  $-C_{(1-4)}$ алкил, где оба  $R^Z$  могут иметь или *син*, или *анти* стереохимию; альтернативно, оба  $R^Z$  в *син* взаимосвязи могут быть  
25 взяты вместе с образованием  $-(CH_2)_n-$ , где n равно 2 или 3;

$R^3$  представляет собой H,  $C_{(1-4)}$ алкил,  $C_{(1-3)}$ алкил- $CF_3$ ,  $CH_2CH_2NH_2$ ,  
30  $CH_2CH_2OR^a$ ,  $-COCH_3$ ,  $CONH_2$  или  $CO_2R^a$ ;

$A^1$  представляет собой H,  $-C_{(1-4)}$ алкил или  $CH_2CH_2OR^a$ ;

$A^2$  представляет собой H,  $-C_{(1-4)}$ алкил,  $COR^a$ ,  $CH_2CON(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2OR^a$ ,  $-CH_2CH_2SC_{(1-4)}$ алкил,  $-CH_2CH_2SOC_{(1-4)}$ алкил или  $-CH_2CH_2SO_2C_{(1-4)}$ алкил;

альтернативно,  $A^1$  и  $A^2$  могут вместе с присоединенным к ним атомом азота с  
35 образованием гетероциклического кольца, выбранного из



где  $R^a$  представляет собой H или  $C_{(1-4)}$ алкил;

$R^{aa}$  представляет собой H или  $C_{(1-4)}$ алкил;

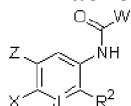
$R^{bb}$  представляет собой H,  $-C_{(1-4)}$ алкил,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-S(O)C_{(1-4)}$ алкил или  $-CH_2C(O)C_{(1-4)}$ алкил;

В данном случае и во всем описании настоящей заявки каждый раз, когда переменная, например,  $R^a$  в варианте осуществления формулы I встречается более  
50 одного раза, каждое такое замещение определено независимо от другого. В данном

случае и во всем описании настоящей заявки термины “Me”, “Et”, “Pr” и “Bu” относятся к метилу, этилу, пропилу и бутилу соответственно.

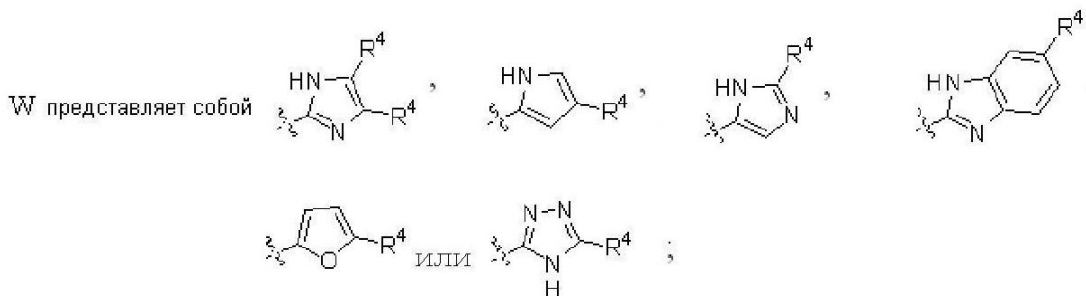
## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы I:



I

10 или их сольватам, гидратам, таутомерам или фармацевтически приемлемым солям, где



20 где каждый  $R^4$  независимо представляет H, F, Cl, Br, I, OH,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $SC_{(1-4)}$ алкил,  $SOC_{(1-4)}$ алкил,  $SO_2C_{(1-4)}$ алкил,  $-C_{(1-3)}$ алкил,  $CO_2R^d$ ,  $CONR^eR^f$ ,  $C=CR^g$  или CN;

25 где  $R^d$  представляет собой H или  $-C_{(1-3)}$ алкил;

$R^e$  представляет собой H или  $-C_{(1-3)}$ алкил;

$R^f$  представляет собой H или  $-C_{(1-3)}$ алкил; и

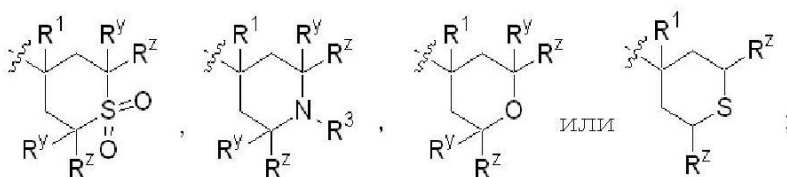
$R^g$  представляет собой H,  $-CH_2OH$  или  $-CH_2CH_2OH$ ,

30  $R^2$  представляет собой циклоалкил (включая циклогексенил и циклогептенил), спирозамещенный циклоалкенил (включая спиро[2,5]окт-5-енил, спиро[3,5]нон-6-енил, спиро[4,5]дец-7-енил и спиро[5,5]ундец-2-енил), гетероциклил (включая пиперидинил), спирозамещенный пиперидинил (включая 3-аза-спиро[5,5]ундеканил и 8-аза-спиро[4,5]деканил), тиофенил, дигидросульфонопиранил, фенил, фуранил, 35 тетрагидропиридил или дигидропиранил, каждый из которых может быть независимо замещен любым, одним или двумя, из следующих заместителей: хлором, фтором, гидроксигруппой,  $C_{(1-3)}$ алкилом и  $C_{(1-4)}$ алкилом (указанные замещенные циклоалкилы включают 4,4-диметилциклогексенил, 4,4-диэтилциклогексенил, 4-метилциклогексенил, 4-этилциклогексенил, 4-н-пропилциклогексенил, 4-изо-пропилциклогексенил и 4-трет-бутилциклогексенил; указанные замещенные пиперидинилы включают 4-метилпиперидинил, 4-этилпиперидинил, 4-(1'-гидроксиэтил)пиперидинил и 4,4-диметилпиперидинил);

45 Z представляет собой H, F или  $CH_3$ ;

J представляет собой CH или N;

X представляет собой



где  $R^1$  представляет собой  $-C_{(1-4)}$ алкил,  $-OR^a$ ,  $-CN$ ,  $-NA^1A^2$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-COOR^a$ , -



CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CONA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -OC<sub>(1-4)</sub>алкилOR<sup>a</sup>, -  
 NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -OC<sub>(1-4)</sub>алкилNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -  
 OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>алкил, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -

5 SOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, фенил, имидазолил,  
 тиазолил, 4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-онил, 4Н-пирроло[2,3-*b*]пиразинил, пиридинил,  
 [1,3,4]оксадиазолил, 4Н-[1,2,4]триазилил, тетразолил, пиразолил, [1,3,5]триазилил  
 и [1,3,4]тиадиазолил;

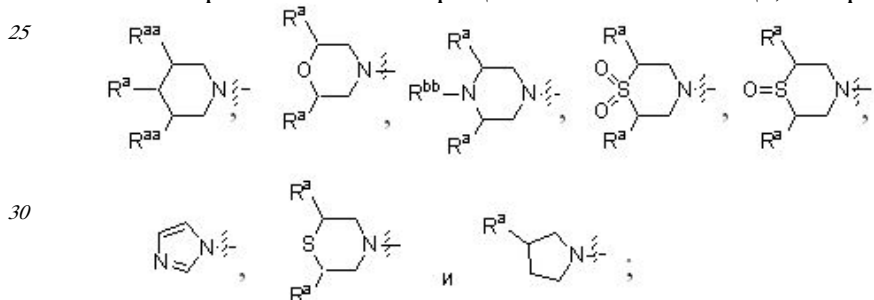
10 R<sup>z</sup> и R<sup>y</sup> независимо представляют собой Н или -C<sub>(1-4)</sub>алкил, где оба R<sup>z</sup> могут иметь  
 или син, или *анти* стереохимию; альтернативно оба R<sup>z</sup> в син взаимосвязи могут быть  
 взяты вместе с образованием -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, где n равно 2 или 3;

R<sup>3</sup> представляет собой Н, C<sub>(1-4)</sub>алкил, C<sub>(1-3)</sub>алкил-CF<sub>3</sub> (включая -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>),  
 15 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -COCH<sub>3</sub>, CONH<sub>2</sub> или CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;

A<sup>1</sup> представляет собой Н, -C<sub>(1-4)</sub>алкил или CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>;

A<sup>2</sup> представляет собой Н, -C<sub>(1-4)</sub>алкил, COR<sup>a</sup>, CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>  
 (включая -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SC<sub>(1-4)</sub>алкил (включая -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>), -  
 20 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SOC<sub>(1-4)</sub>алкил (включая -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SOCH<sub>3</sub>) или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub>алкил  
 (включая -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

альтернативно, A<sup>1</sup> и A<sup>2</sup> могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом  
 азота с образованием гетероциклического кольца, выбранного из



где R<sup>a</sup> представляет собой Н или C<sub>(1-4)</sub>алкил;

35 R<sup>aa</sup> представляет собой Н или C<sub>(1-4)</sub>алкил;

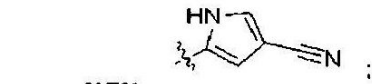
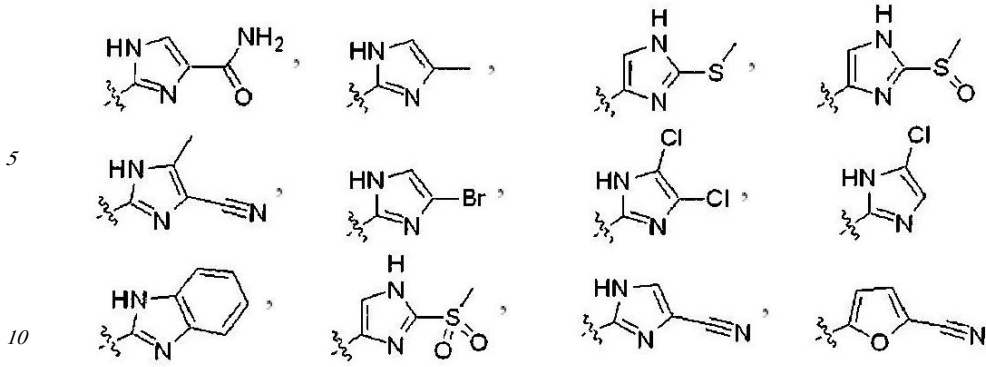
R<sup>bb</sup> представляет собой Н, -C<sub>(1-4)</sub>алкил, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -  
 C(O)C<sub>(1-4)</sub>алкил или -CH<sub>2</sub>C(O)C<sub>(1-4)</sub>алкил.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения

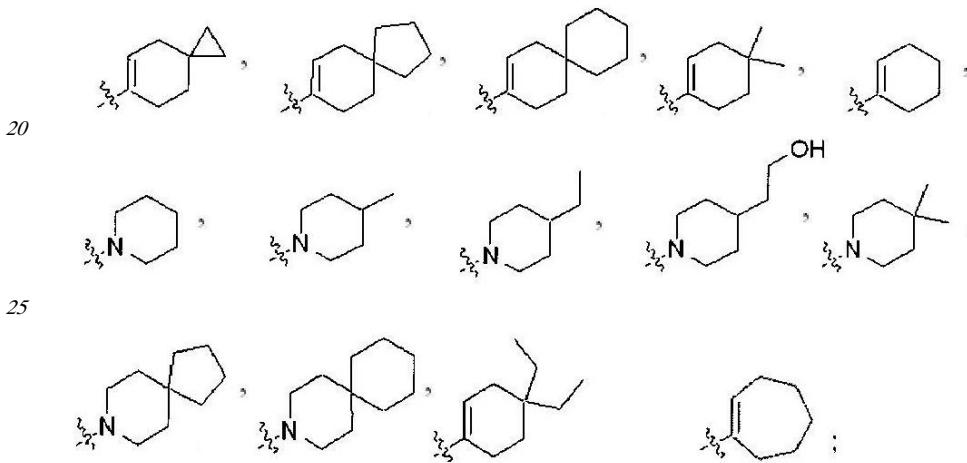
40 W представляет собой

45

50

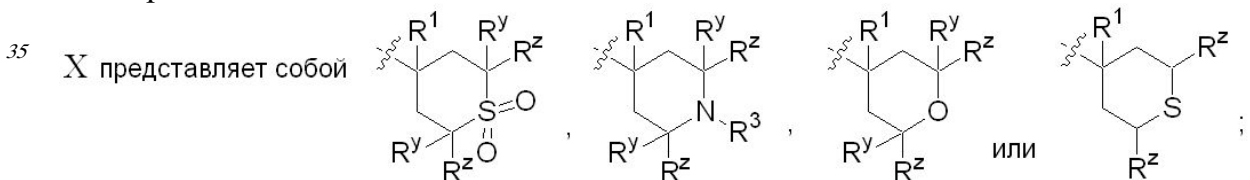


$R^2$  представляет собой



или

Z представляет собой H;  
 J представляет собой CH или N;  
 X представляет собой



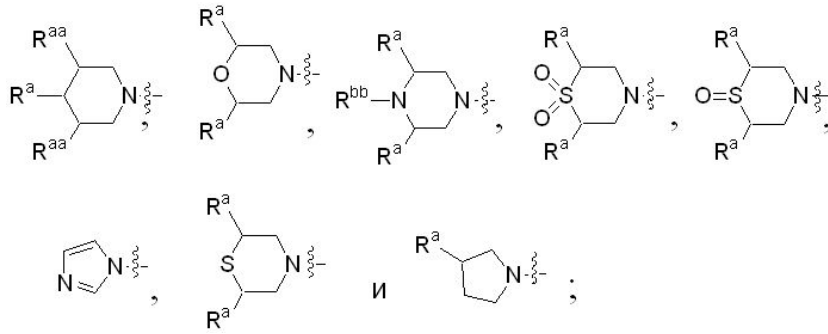
40 где  $R^1$  представляет собой -OH, -CN,  $-NA^1A^2$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-COOR^a$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CH_2-NA^1A^2$ ,  $-CONA^1A^2$ ,  $-CH_2OR^a$ ,  $-NHCH_2CH_2CO_2R^a$ ,  $-NHCH_2CH_2OR^a$ ,  $-NHCH_2CH_2NA^1A^2$ ,  $-OC_{(1-4)}\text{алкил}NA^1A^2$ ,  $-OCH_2CO_2R^a$  или тетразолил;

$A^1$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

45  $A^2$  представляет собой H,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-COCH_3$  или  $-CH_3$ ;

альтернативно,  $A^1$  и  $A^2$  могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием гетероциклического кольца, выбранного из

50



$R^a$  представляет собой H или  $-C_{(1-4)}$ алкил;

$R^{aa}$  представляет собой H или  $-C_{(1-4)}$ алкил;

$R^{bb}$  представляет собой H,  $-C_{(1-4)}$ алкил,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  или  $-\text{COCH}_3$ ;

$R^y$  представляет собой H или  $-\text{CH}_3$ ;

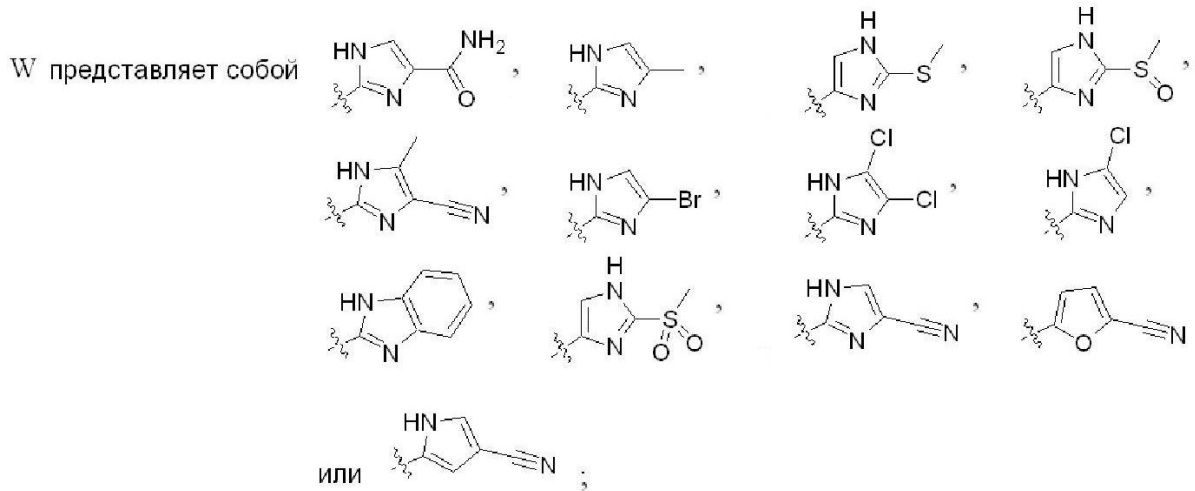
$R^z$  представляет собой H,  $-\text{CH}_3$  или могут быть взяты вместе как  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

$R^3$  представляет собой H,  $-\text{COCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CONH}_2$  или  $-\text{CO}_2\text{H}$ .

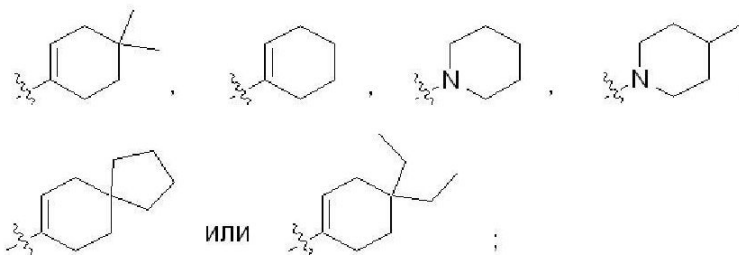
а также их сольваты, гидраты, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли.

В другом варианте осуществления изобретения:

$W$  представляет собой



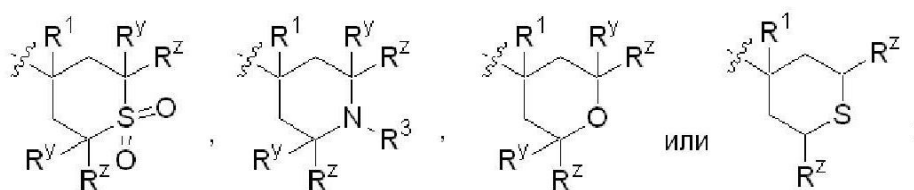
$R^2$  представляет собой



$Z$  представляет собой H;

$J$  представляет собой CH или N;

$X$  представляет собой



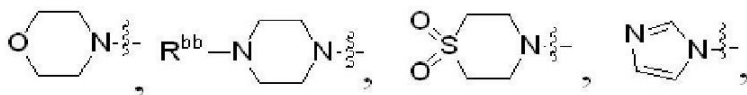
где R<sup>1</sup> представляет собой -ОН, -СN, -NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, -СООН, -СО<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, -СН<sub>2</sub>-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -СН<sub>2</sub>ОН, -ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СО<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, -NHСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОСН<sub>3</sub>, -NHСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -ОС<sub>(1-4)</sub>алкилNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -ОСН<sub>2</sub>СО<sub>2</sub>Н или

5 тетразолил;

A<sup>1</sup> представляет собой Н или -СН<sub>3</sub>;

A<sup>2</sup> представляет собой Н, -СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОСН<sub>3</sub>, -СОСН<sub>3</sub> или -СН<sub>3</sub>;

альтернативно, А<sup>1</sup> и А<sup>2</sup> могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием гетероциклического кольца, выбранного из



R<sup>bb</sup> представляет собой Н, -С<sub>(1-4)</sub>алкил, -СН<sub>2</sub>СО<sub>2</sub>Н или -СОСН<sub>3</sub>;

R<sup>y</sup> представляет собой Н или -СН<sub>3</sub>;

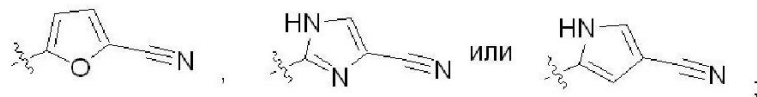
20 R<sup>z</sup> представляет собой Н, -СН<sub>3</sub> или могут быть взяты вместе как -СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>-;

R<sup>3</sup> представляет собой Н, -СОСН<sub>3</sub>, -СН<sub>2</sub>СF<sub>3</sub>, -СН<sub>3</sub>, -СО<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub> или -СО<sub>2</sub>Н.

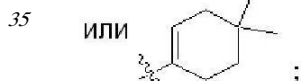
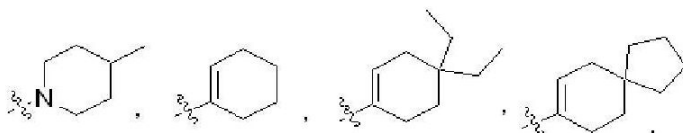
а также их сольваты, гидраты, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли.

В другом варианте осуществления изобретения:

25 W представляет собой



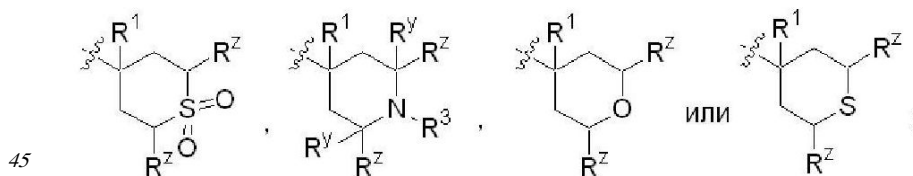
30 R<sup>2</sup> представляет собой



Z представляет собой Н;

J представляет собой СН или N;

40 X представляет собой



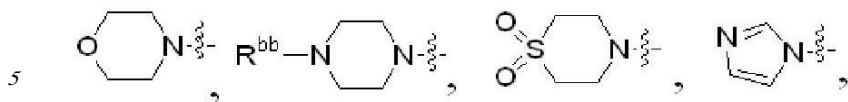
где R<sup>1</sup> представляет собой -ОН, -СN, -NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, -СООН, -СО<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, -СН<sub>2</sub>-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -СН<sub>2</sub>ОН, -ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СО<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>, -NHСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОСН<sub>3</sub>, -NHСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -ОС<sub>(1-4)</sub>алкилNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -ОСН<sub>2</sub>СО<sub>2</sub>Н или

50 тетразолил;

A<sup>1</sup> представляет собой Н или -СН<sub>3</sub>;

A<sup>2</sup> представляет собой Н, -СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>ОСН<sub>3</sub>, -СОСН<sub>3</sub> или -СН<sub>3</sub>;

альтернативно,  $A^1$  и  $A^2$  могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием гетероциклического кольца, выбранного из



10  $R^{bb}$  представляет собой H,  $-C_{(1-4)}$ алкил,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  или  $-\text{COCH}_3$ ;

$R^y$  представляет собой H или  $-\text{CH}_3$ ;

$R^z$  представляет собой H,  $-\text{CH}_3$  или могут быть взяты вместе как  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

15  $R^3$  представляет собой H,  $-\text{COCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CONH}_2$  или  $-\text{CO}_2\text{H}$ ;

а также их сольваты, гидраты, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли.

В другом варианте осуществления изобретения:

W представляет собой



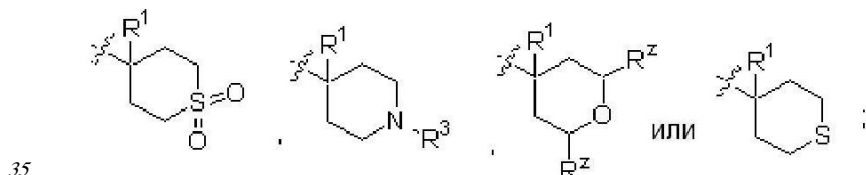
$R^2$  представляет собой



Z представляет собой H;

J представляет собой CH или N;

30 X представляет собой



где  $R^1$  представляет собой  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2$ -морфолинил,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , морфолинил, пиперазинил, N-метил пиперазинил, пиперазинил- $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  или тетразолил;

$R^2$  представляет собой H или  $-\text{CH}_3$ ;

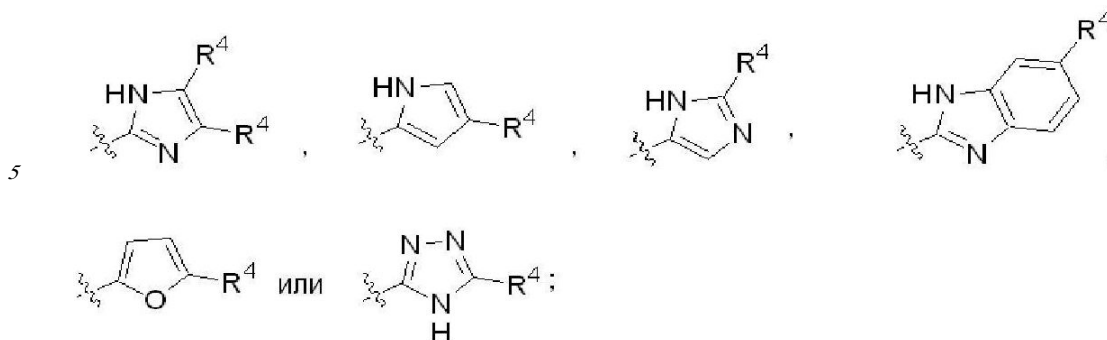
$R^3$  представляет собой  $-\text{COCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$  или  $-\text{CO}_2\text{H}$ ;

и их сольваты, гидраты, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли.

45 В другом варианте осуществления изобретения:

W представляет собой

50



где каждый  $R^4$  независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I, OH,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $SC_{(1-4)}$ алкил,  $SOC_{(1-4)}$ алкил,  $SO_2C_{(1-4)}$ алкил,  $-C_{(1-3)}$ алкил,  $CO_2R^d$ ,  $CONR^eR^f$ ,  $C=CR^g$  или CN;

15 где  $R^d$  представляет собой H или  $-C_{(1-3)}$ алкил;

$R^e$  представляет собой H или  $-C_{(1-3)}$ алкил;

$R^f$  представляет собой H или  $-C_{(1-3)}$ алкил; и

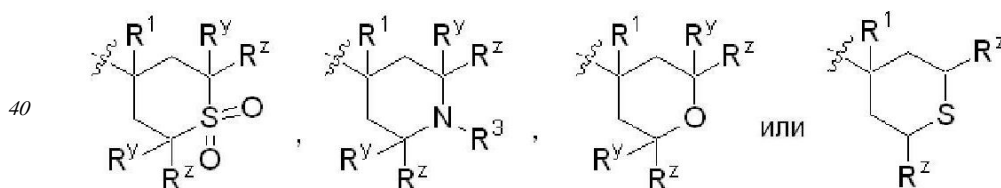
$R^g$  представляет собой H,  $-CH_2OH$  или  $-CH_2CH_2OH$ ;

20  $R^2$  представляет собой циклоалкил (включая циклогексенил и циклогептенил), спирозамещенный циклоалкенил (включая спиро[2,5]окт-5-енил, спиро[3,5]нон-6-енил, спиро[4,5]дец-7-енил и спиро[5,5]ундец-2-енил), гетероциклил (включая пиперидинил), спирозамещенный пиперидинил (включая 3-аза-спиро[5,5]ундеканил и 8-аза-спиро[4,5]деканил), тиофенил, дигидросульфопиранил, фенил, фуранил, 25 тетрагидропиридил или дигидропиранил, каждый из которых может быть независимо замещен любым, одним или двумя, из следующих заместителей: хлором, фтором, гидроксидом,  $C_{(1-3)}$ алкилом и  $C_{(1-4)}$ алкилом (указанные замещенные циклоалкилы включают 4,4-диметилциклогексенил, 4,4-диэтилциклогексенил, 4-метилциклогексенил, 4-этилциклогексенил, 4-н-пропилциклогексенил, 4-изо-пропилциклогексенил и 4-трет-бутилциклогексенил; указанные замещенные пиперидинилы включают 4-метилпиперидинил, 4-этилпиперидинил, 4-(1'-гидроксиэтил-2'-ил)пиперидинил и 4,4-диметилпиперидинил);

35 Z представляет собой H, F или  $CH_3$ ;

J представляет собой CH или N;

X представляет собой



45 где  $R^1$  представляет собой  $-C_{(1-4)}$ алкил,  $-OR^a$ ,  $-CN$ ,  $-NA^1A^2$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-COOR^a$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CH_2-NA^1A^2$ ,  $-CONA^1A^2$ ,  $-CH_2OR^a$ ,  $-OC_{(1-4)}$ алкил $OR^a$ ,  $-$

$NHCH_2CH_2CO_2R^a$ ,  $-NHCH_2CH_2OR^a$ ,  $-NR^aCH_2CH_2NA^1A^2$ ,  $-OC_{(1-4)}$ алкил $NA^1A^2$ ,  $-$

$OCH_2CO_2R^a$ ,  $-CH_2CO_2R^a$ ,  $-CH_2CH_2SO_2C_{(1-4)}$ алкил,  $-SO_2CH_2CH_2NA^1A^2$ ,  $-$

50  $SOCH_2CH_2NA^1A^2$ ,  $-SCH_2CH_2NA^1A^2$ ,  $-NHSO_2CH_2CH_2NA^1A^2$ , фенил, имидазолил,

тиазолил, 4H-[1,2,4]оксадиазол-5-онил, 4H-пирроло[2,3-b]пиразинил, пиридинил, [1,3,4]оксадиазолил, 4H-[1,2,4]триазолил, тетразолил, пиразолил, [1,3,5]триазинил и [1,3,4]тиадиазолил;

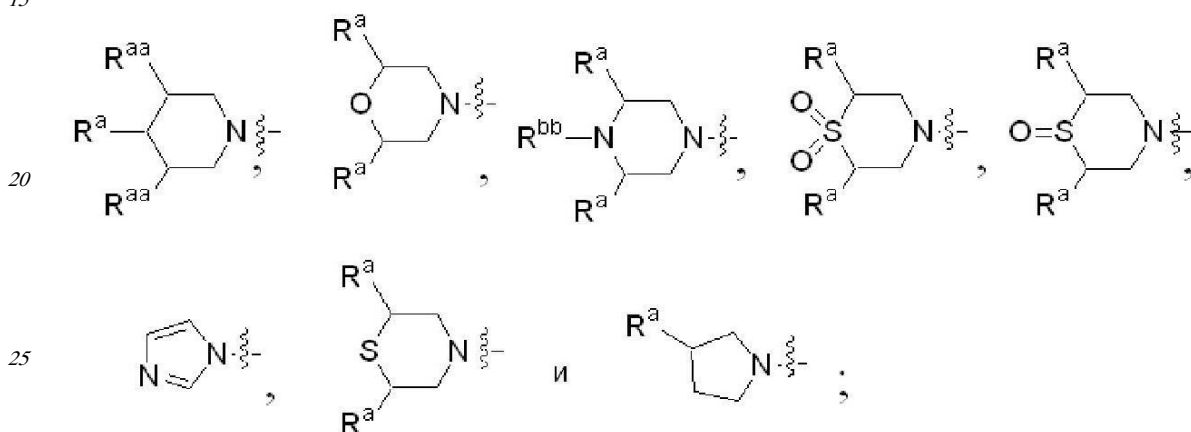
$R^Z$  и  $R^Y$  независимо представляют собой H или  $-C_{(1-4)}$ алкил, где оба  $R^Z$  могут иметь или *син*, или *анти* стереохимию; альтернативно, оба  $R^Z$  в син взаимосвязи могут быть взяты вместе с образованием  $-(CH_2)_n-$ , где n равно 2 или 3;

5  $R^3$  представляет собой H,  $C_{(1-4)}$ алкил,  $CH_2CH_2NH_2$ ,  $CH_2CH_2OR^a$ ,  $-COCH_3$ ,  $CONH_2$  или  $CO_2R^a$ ;

$A^1$  представляет собой H,  $-C_{(1-4)}$ алкил или  $CH_2CH_2OR^a$ ;

10  $A^2$  представляет собой H,  $-C_{(1-4)}$ алкил,  $COR^a$ ,  $CH_2CON(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2OR^a$  (включая  $-CH_2CH_2OCH_3$ ),  $-CH_2CH_2SC_{(1-4)}$ алкил (включая  $-CH_2CH_2SCH_3$ ),  $-CH_2CH_2SOC_{(1-4)}$ алкил (включая  $-CH_2CH_2SOCH_3$ ) или  $-CH_2CH_2SO_2C_{(1-4)}$ алкил (включая  $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ );

15 альтернативно,  $A^1$  и  $A^2$  могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием гетероциклического кольца, выбранного из следующих:



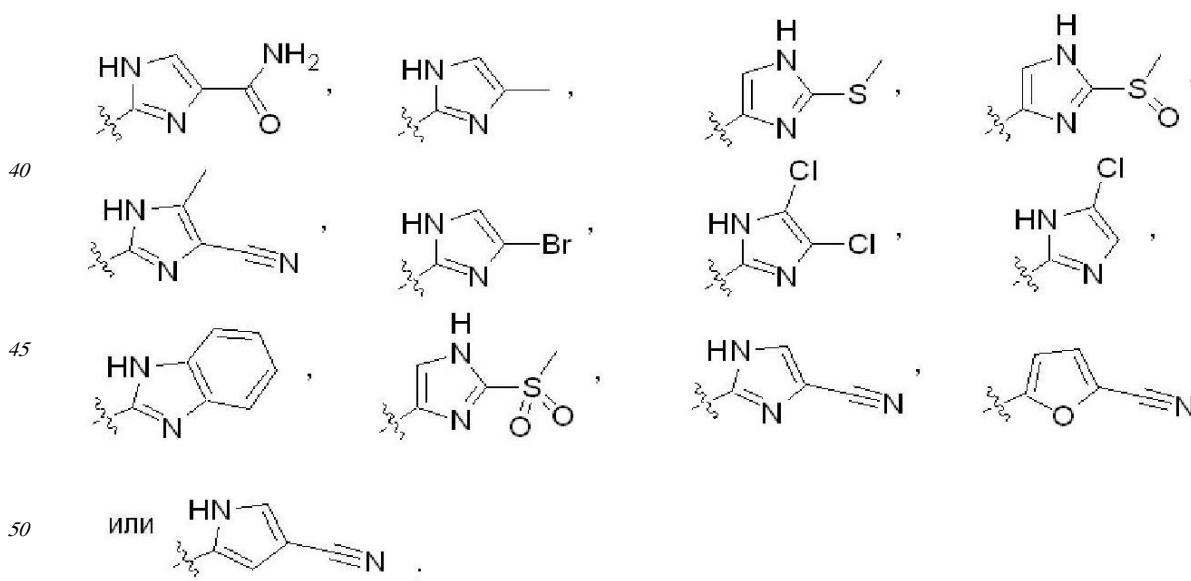
где  $R^a$  представляет собой H или  $C_{(1-4)}$ алкил;

30  $R^{aa}$  представляет собой H или  $C_{(1-4)}$ алкил;

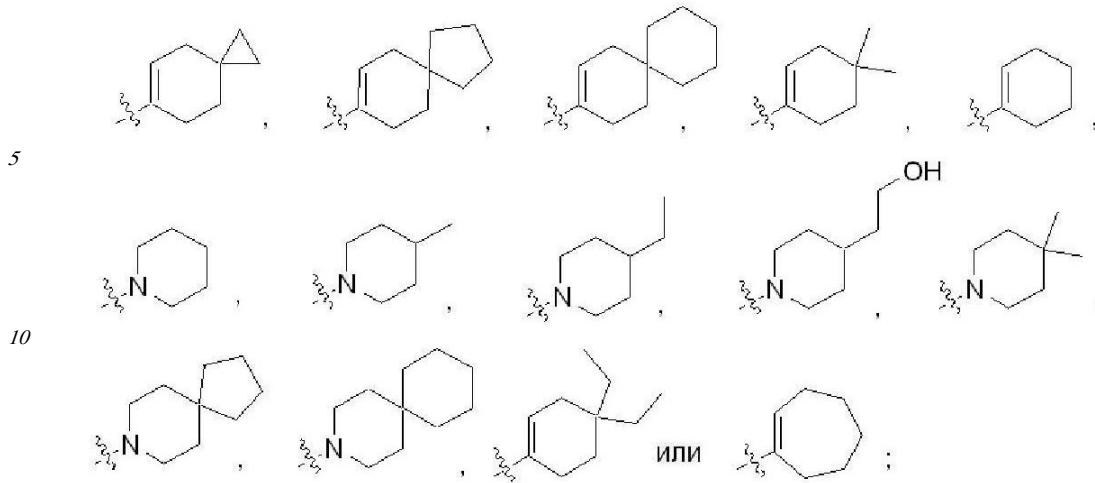
$R^{bb}$  представляет собой H,  $-C_{(1-4)}$ алкил,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-C(O)C_{(1-4)}$ алкил или  $-CH_2C(O)C_{(1-4)}$ алкил.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения:

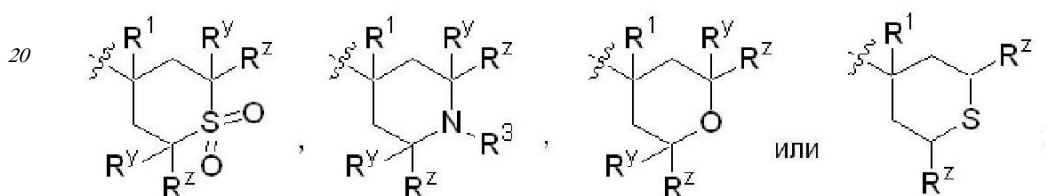
35 W представляет собой



$R^2$  представляет собой



Z представляет собой H;  
 J представляет собой CH или N;  
 X представляет собой

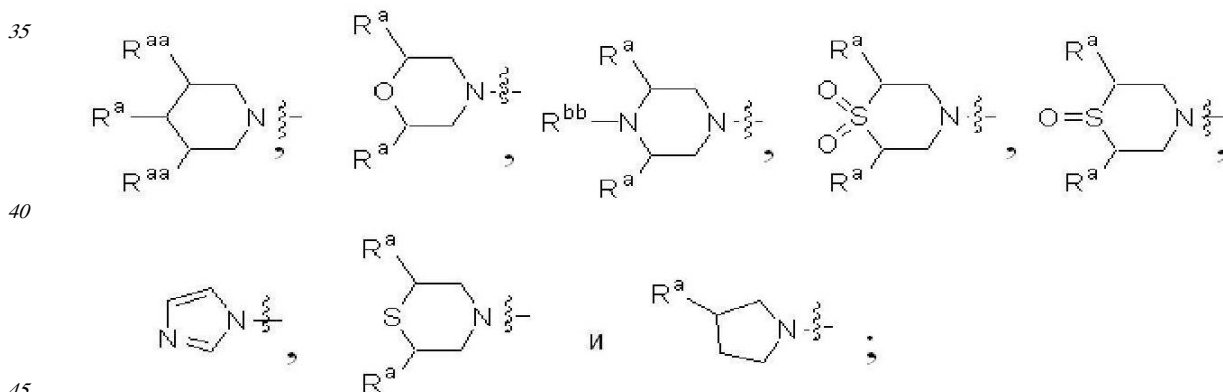


где R<sup>1</sup> представляет собой -OH, -CN, -NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COOR<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CONA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -OC<sub>(1-4)</sub>алкилNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> или тетразолил;

A<sup>1</sup> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>;

A<sup>2</sup> представляет собой H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub> или -CH<sub>3</sub>;

альтернативно, A<sup>1</sup> и A<sup>2</sup> могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием гетероциклического кольца, выбранного из



R<sup>aa</sup> представляет собой H или -C<sub>(1-4)</sub>алкил;

R<sup>bb</sup> представляет собой H, -C<sub>(1-4)</sub>алкил, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H или -COCH<sub>3</sub>;

R<sup>y</sup> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>;

R<sup>z</sup> представляет собой H, -CH<sub>3</sub> или могут быть взяты вместе как -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

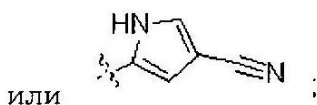
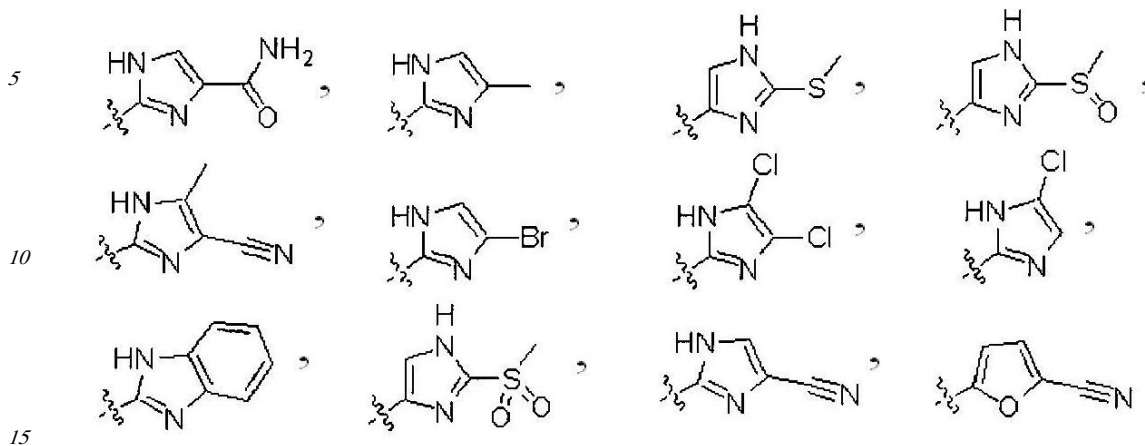
R<sup>3</sup> представляет собой H, -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub> или -CO<sub>2</sub>H.

а также их сольваты, гидраты, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли.

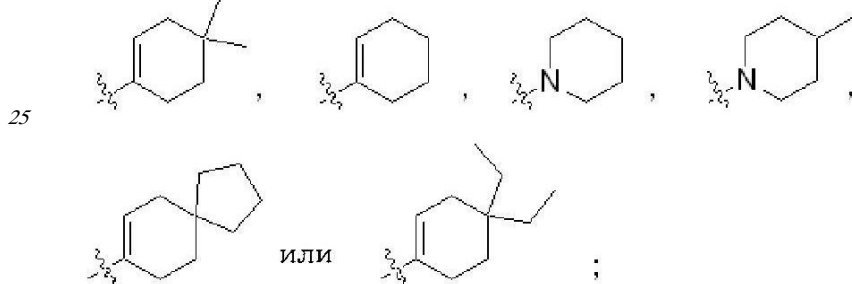


В другом варианте осуществления изобретения:

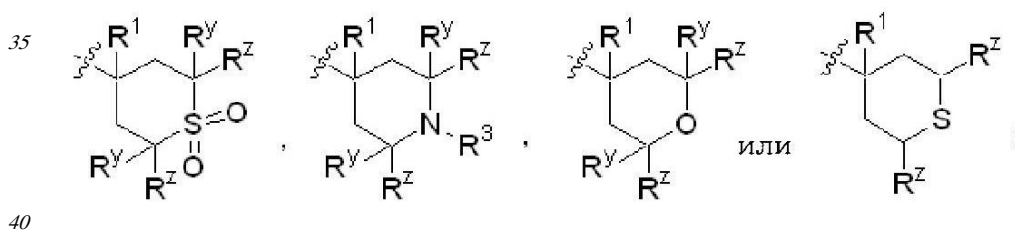
W представляет собой



20  $R^2$  представляет собой



30 Z представляет собой H;  
 J представляет собой CH или N;  
 X представляет собой



40 где  $R^1$  представляет собой -OH, -CN,  $-NA^1A^2$ ,  $-SO_2CH_3$ , -COOH,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CH_2-NA^1A^2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CON(CH_3)_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NHCH_2CH_2CO_2CH_3$ ,  $-NHCH_2CH_2OCH_3$ ,  $-NHCH_2CH_2NA^1A^2$ ,  $-OC_{(1-4)}\text{алкил}NA^1A^2$ ,  $-OCH_2CO_2H$  или

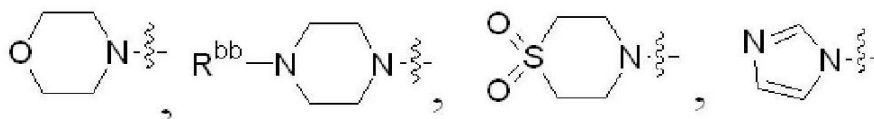
45 тетразолил;

$A^1$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$A^2$  представляет собой H,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-COCH_3$  или  $-CH_3$ ;

альтернативно,  $A^1$  и  $A^2$  могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием гетероциклического кольца, выбранного из следующих:

50



5



10

где  $R^{bb}$  представляет собой H,  $-C_{(1-4)}$ алкил,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  или  $-\text{COCH}_3$ ;

$R^y$  представляет собой H или  $-\text{CH}_3$ ;

$R^z$  представляет собой H,  $-\text{CH}_3$  или могут быть взяты вместе как  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

$R^3$  представляет собой H,  $-\text{COCH}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CONH}_2$  или  $-\text{CO}_2\text{H}$ .

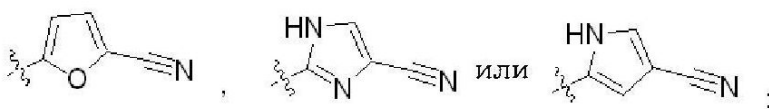
15

а также их сольваты, гидраты, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли.

В другом варианте осуществления изобретения:

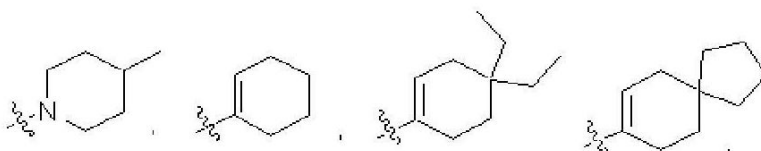
W представляет собой

20

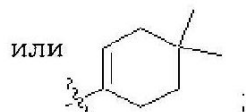


$R^2$  представляет собой

25



30

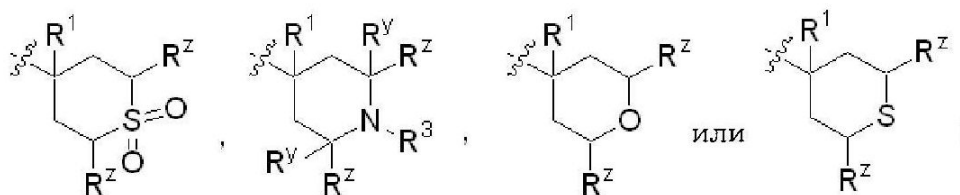


Z представляет собой H;

J представляет собой CH или N;

X представляет собой

35



40

где  $R^1$  представляет собой  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NA}^1\text{A}^2$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NA}^1\text{A}^2$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$ ,  $-\text{OC}_{(1-4)}$ алкил $\text{NA}^1\text{A}^2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$  или тетразолил;

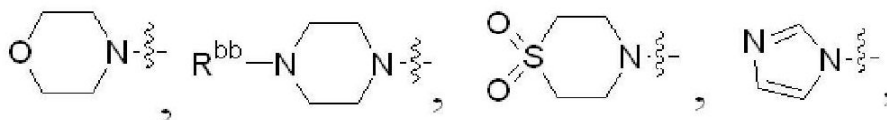
45

$A^1$  представляет собой H или  $-\text{CH}_3$ ;

$A^2$  представляет собой H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{COCH}_3$  или  $-\text{CH}_3$ ;

50

альтернативно,  $A^1$  и  $A^2$  могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием гетероциклического кольца, выбранного из следующих:



5



10

$R^{bb}$  представляет собой H,  $-C_{(1-4)}$ алкил,  $-CH_2CO_2H$  или  $-COCH_3$ ;

$R^y$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^z$  представляет собой H,  $-CH_3$  или могут быть взяты вместе как  $-CH_2CH_2-$ ;

$R^3$  представляет собой H,  $-COCH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CONH_2$  или  $-CO_2H$ ;

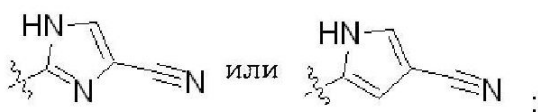
15

а также их сольваты, гидраты, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли.

В другом варианте осуществления изобретения:

W представляет собой

20



$R^2$  представляет собой

25

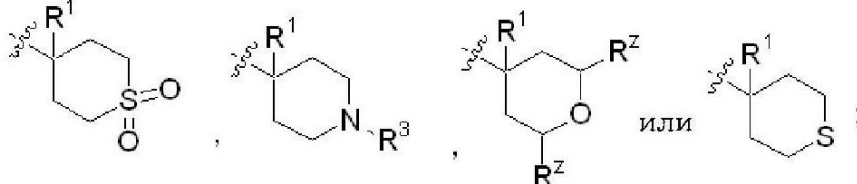


Z представляет собой H;

J представляет собой CH или N;

X представляет собой

30



35

где  $R^1$  представляет собой  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-COOH$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CH_2-$ морфолинил,  $-CONH_2$ ,  $-CON(CH_3)_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-$

40

$NHCH_2CH_2OCH_3$ ,  $-OCH_2CO_2H$ , морфолинил, пиперазинил, N-метилпиперазинил, пиперазинил- $CH_2CO_2H$  или тетразолил;

$R^z$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

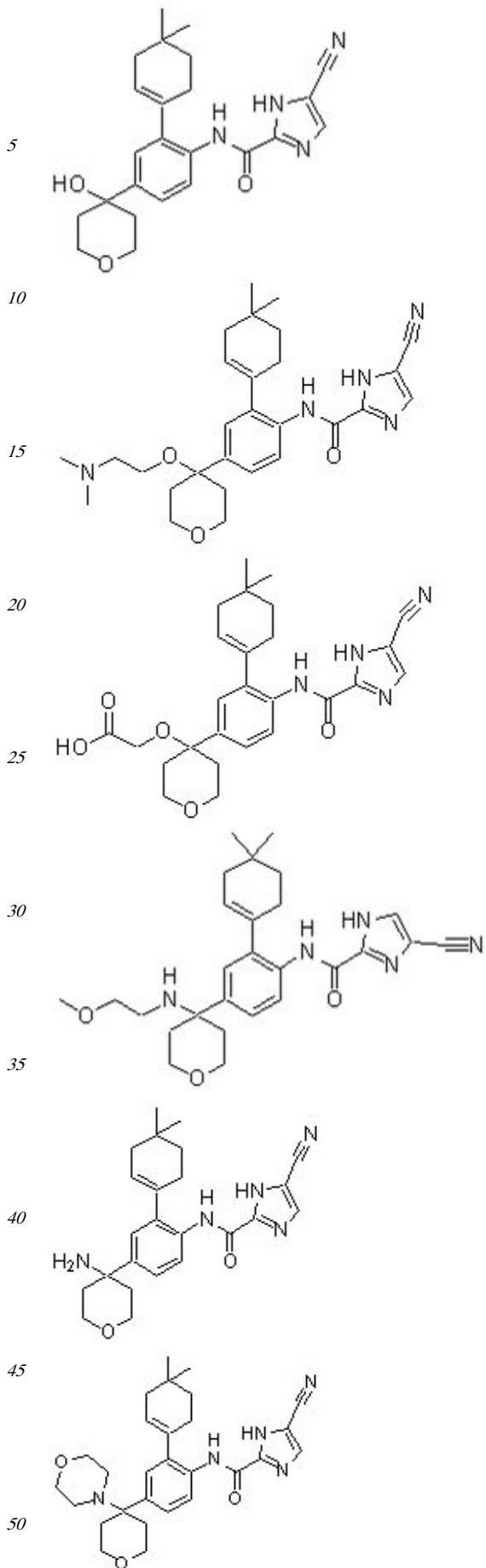
$R^3$  представляет собой  $-COCH_3$  или  $-CO_2H$ ;

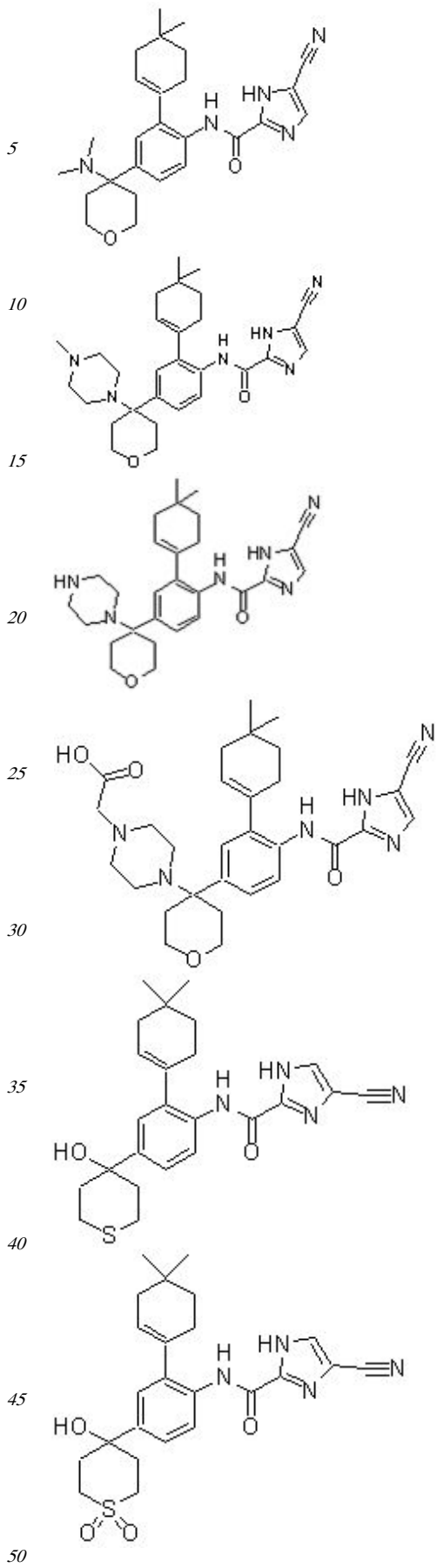
и их сольваты, гидраты, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли.

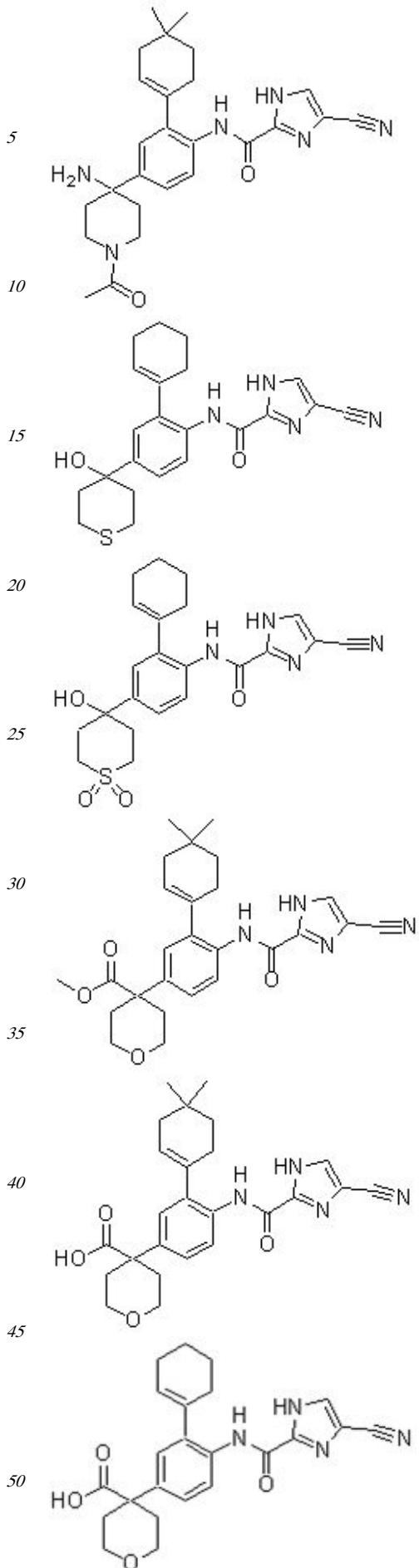
45

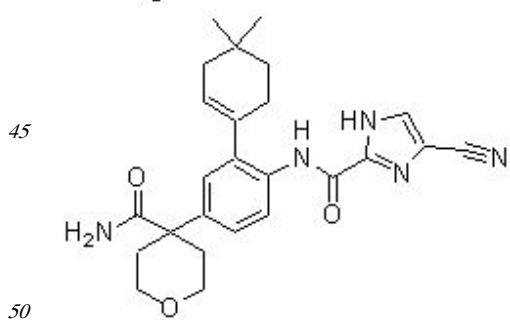
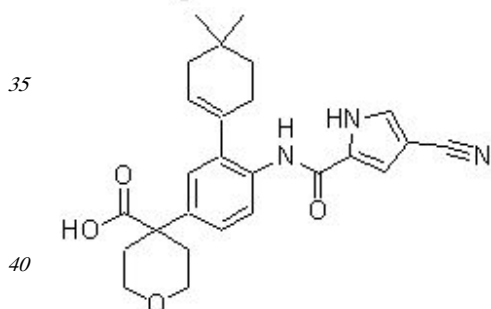
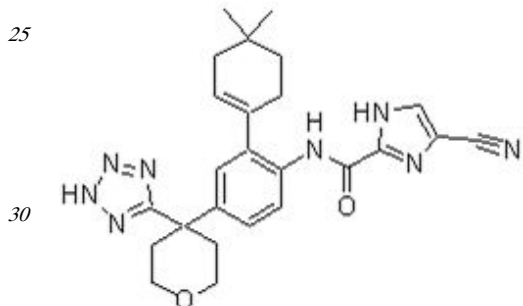
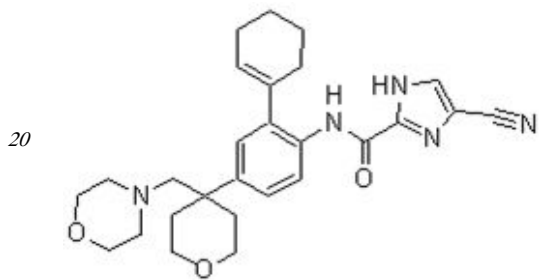
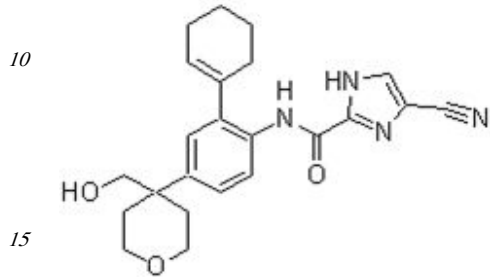
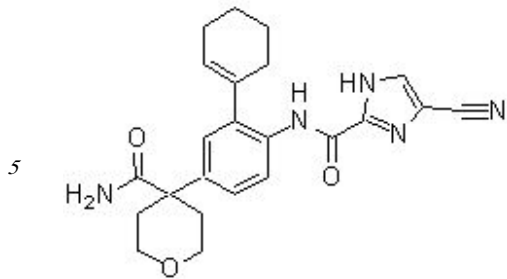
Другой вариант осуществления изобретения относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из

50

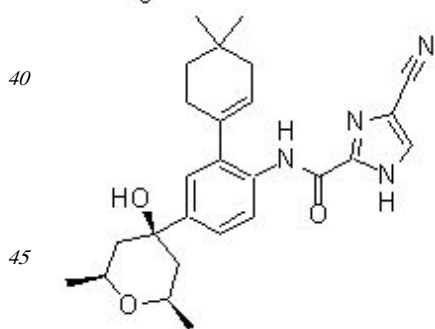
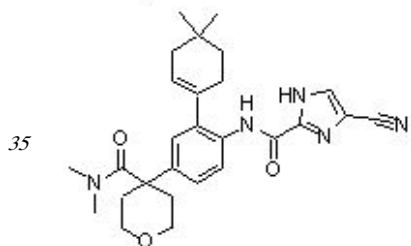
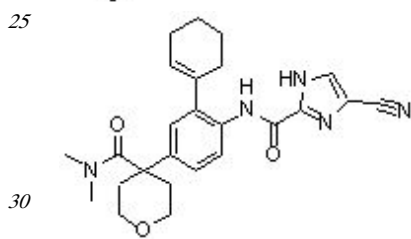
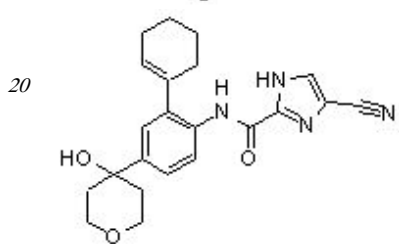
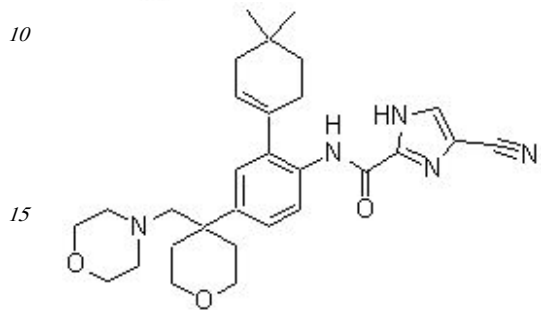
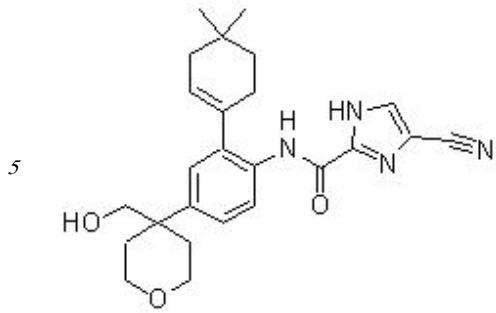






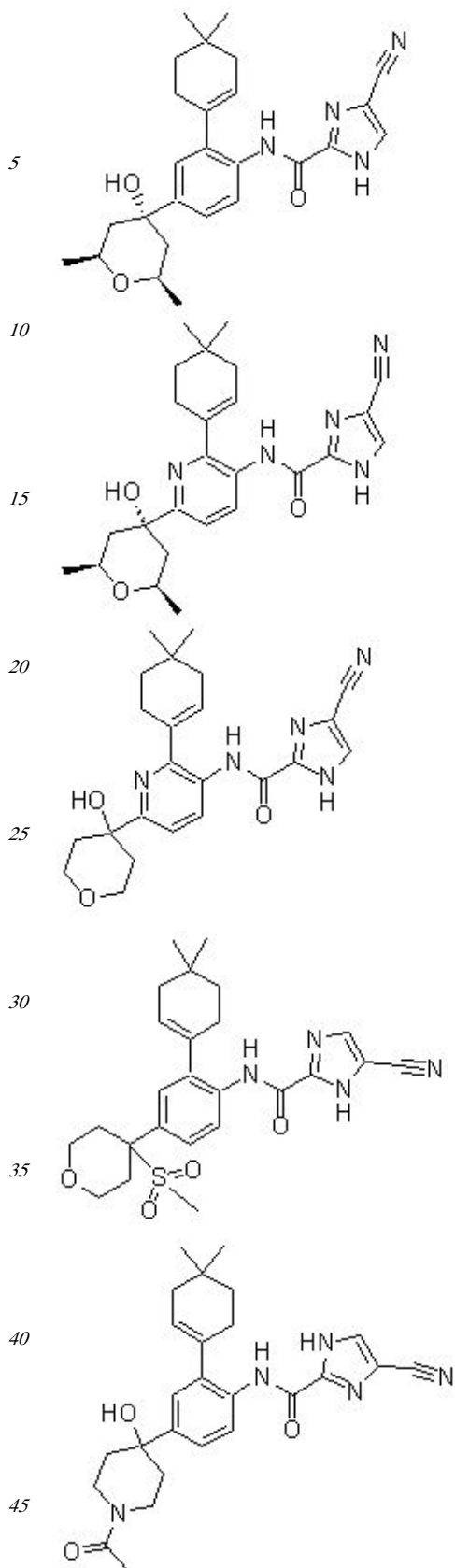


50



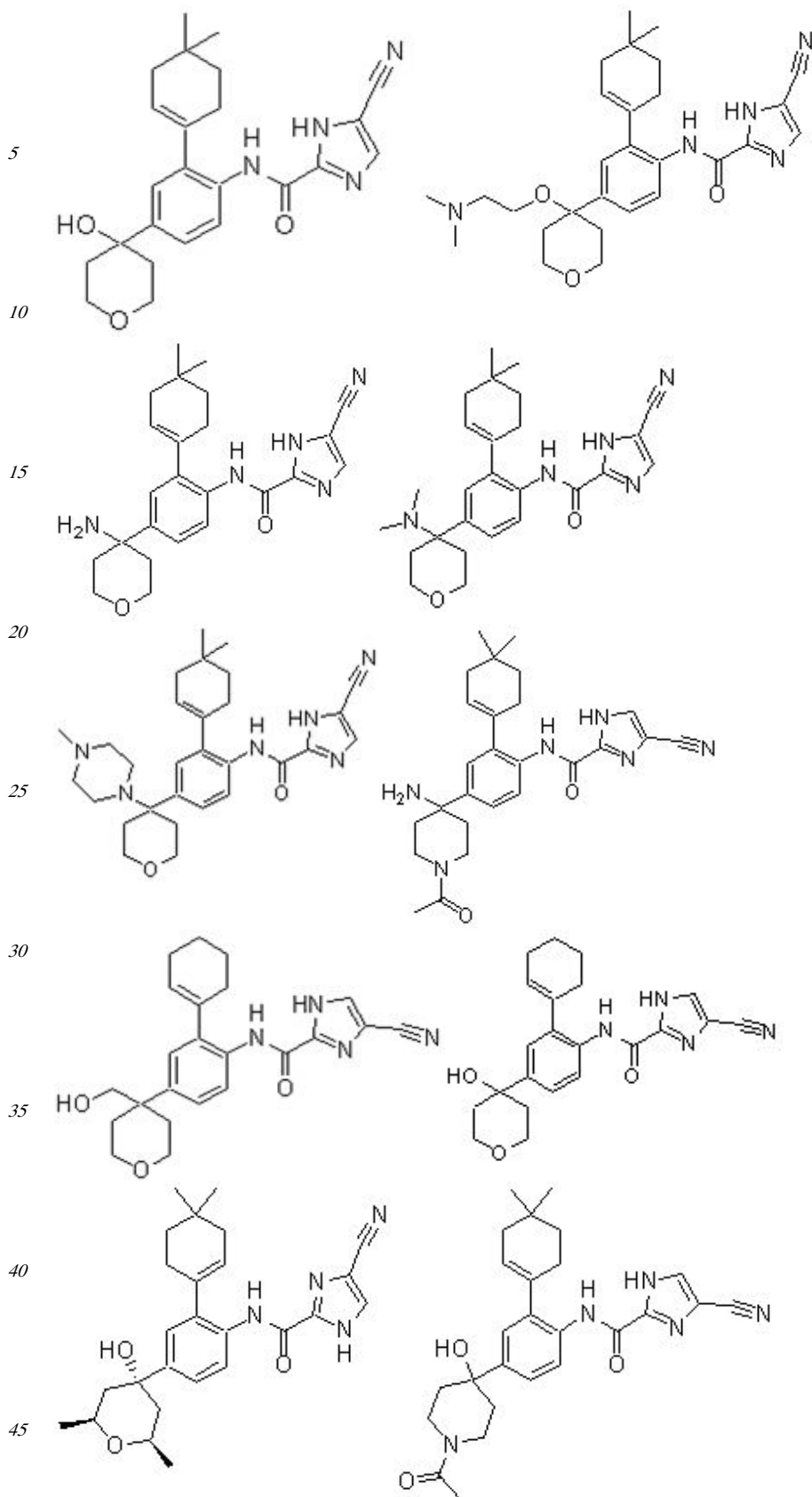
50





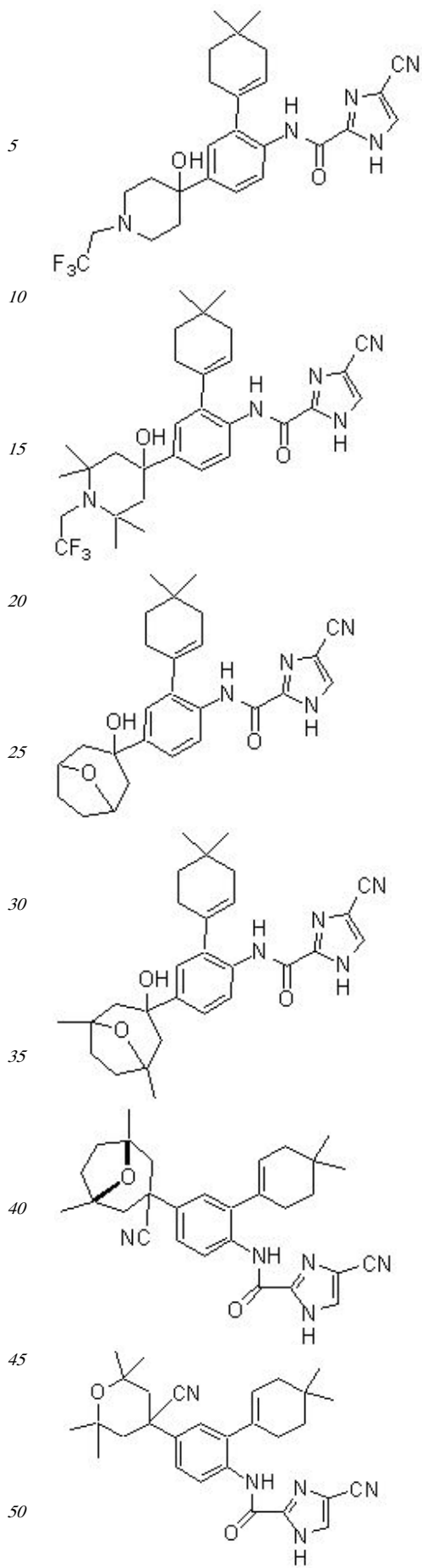
и его сольваты, гидраты, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли.

50 Другой вариант осуществления по изобретению представляет собой соединение, выбранное из группы, включающей



и к его сольватам, гидратам, таутомерам и фармацевтически приемлемым солям.

50 Другой вариант осуществления изобретения относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из



и к его сольватам, гидратам, таутомерам и фармацевтически приемлемым солям.

Изобретение также относится к способам ингибирования активности протеинтирозинкиназы у млекопитающего путем введения терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы I. Предпочтительной тирозинкиназой является c-fms.

5 Настоящее изобретение, кроме того, включает энантиомерные, диастереомерные и таутомерные формы всех соединений формулы I, а также их рацемические смеси. Более того, некоторые соединения, представленные формулой I, могут являться пролекарствами, т.е. производными действующего лекарственного средства,  
10 которые обладают улучшенными по сравнению с действующим лекарственным средством и терапевтической активностью. Пролекарства преобразуются *in vivo* в действующие лекарственные средства посредством ферментативных или химических процессов.

### ***I. Определения***

15 Термин «алкил» относится к радикалам с линейной и разветвленной цепью, содержащим до 12 атомов углерода, предпочтительно, до 6 атомов углерода, если не указано иного, и включает без ограничения метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, гексил, изогексил,  
20 гептил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил и додецил.

Термин «циклоалкил» относится к насыщенному или частично ненасыщенному кольцу, образованному 3-8 атомами углерода. В кольце необязательно может присутствовать до 4 алкильных заместителей. Примеры включают циклопропил, 1,1-диметилциклобутил, 1,2,3-триметилциклопентил, циклогексил, циклопентенил,  
25 циклогексенил и 4,4-диметилциклогексенил.

Термин «алкиламино» относится к аминогруппе, содержащей один алкильный заместитель, причем аминогруппа является точкой присоединения к оставшейся части молекулы.

30 Термин «гетероарил» относится к 5-7-членной моноциклической или 8-10-членной бициклической ароматической кольцевой системе, любое кольцо которых может состоять из 1-4 гетероатомов, выбранных из N, O или S, где атомы азота и серы могут существовать в любом возможном окислительном состоянии. Примеры включают бензимидазолил, бензотиазолил, бензотиенил, бензоксазолил, фурил,  
35 имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, пирролил, хинолинил, тиазолил и тиенил.

Термин «гетероатом» относится к атому азота, атому кислорода или атому серы, причем атомы азота и серы могут существовать в любом возможном окислительном состоянии.  
40

Термин «алкокси» относится к радикалам с прямой или разветвленной цепью, содержащим до 12 атомов углерода, если не указано иного, связанных с атомом кислорода. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси и бутокси.

45 Термин «спирозамещенный циклоалкенил» относится к паре циклоалкильных колец, которые имеют один общий атом углерода, в которой по меньшей мере одно из колец является частично ненасыщенным, например:



### ***II. Терапевтическое применение***

50 Соединения формулы I представляют собой новые эффективные ингибиторы протеинтирозинкиназ, таких как c-fms, и могут использоваться для профилактики и лечения расстройств, возникающих в результате действий указанных киназ.

Настоящее изобретение также относится к способам ингибирования протеинтирозинкиназы, включающим приведение в контакт протеинтирозинкиназы с эффективным ингибирующим количеством по меньшей мере одного соединения формулы I. Предпочтительной тирозинкиназой является c-fms. Соединения по  
5 настоящему изобретению также являются ингибиторами активности тирозинкиназы FLT3. В одном из вариантов осуществления ингибирование протеинтирозинкиназы по меньшей мере одним соединением формулы I объединено с известным ингибитором тирозинкиназ.

10 В различных вариантах осуществления настоящего изобретения протеинтирозинкиназы, ингибируемые соединениями формулы I, расположены в клетках, в организме млекопитающего или *in vitro*. В случае млекопитающих, включая людей, вводят терапевтически эффективное количество фармацевтически приемлемой формы по меньшей мере одного соединения формулы I.

15 Настоящее изобретение также относится к способам лечения рака у млекопитающих, включая людей, путем введения терапевтически эффективного количества фармацевтически приемлемой композиции по меньшей мере одного соединения формулы I. Представленные в качестве примера виды рака включают, без ограничения, острый миелолейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, рак яичников,  
20 рак матки, рак предстательной железы, рак легких, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак желудка и гистиоцитарный ретикулоэндотелиоз. Настоящее изобретение также относится к способам лечения определенных предраковых состояний, включая миелофиброз. В одном из вариантов осуществления настоящего  
25 изобретения эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы I вводят в сочетании с эффективным количеством химиотерапевтического средства.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения и профилактики  
30 образования метастазов рака, включая, без ограничения, рак яичников, рак матки, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак легких, рак толстого кишечника, рак желудка и гистиоцитарный ретикулоэндотелиоз.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к способам лечения остеопороза, болезни Педжета и других заболеваний, в которых болезненность опосредуется  
35 резорбцией кости, включая ревматоидный артрит и другие формы воспалительного артрита, остеоартрит, неудачное протезирование, остеолитическую саркому, миелому и метастазирование опухоли в кости, что часто встречается при различных видах рака, включая, без ограничения, рак молочной железы, рак предстательной  
40 железы и рак толстой кишки.

Настоящее изобретение также относится к лечению боли, в частности скелетной боли, обусловленной метастазами опухоли или остеоартритом, а также висцеральной, воспалительной и нейрогенной боли.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения сердечно-  
45 сосудистых, воспалительных и аутоиммунных заболеваний у млекопитающих, включая людей, путем введения терапевтически эффективного количества фармацевтически приемлемой формы по меньшей мере одного соединения формулы I. Примеры заболеваний с воспалительным компонентом включают  
50 гломерулонефрит, воспалительное заболевание кишечника, неудачное протезирование, саркоидоз, застойное обструктивное заболевание легких, идиопатический фиброз легкого, астму, панкреатит, ВИЧ-инфекцию, псориаз, диабет, ангиогенез, связанный с опухолью, возрастную дистрофию желтого пятна,

5 диабетическую ретинопатию, рестеноз, шизофрению или деменцию при болезни Альцгеймера. Лечение указанных заболеваний соединениями по настоящему изобретению может быть эффективно. Другие заболевания, для которых лечение может быть эффективно, включают, без ограничения, атеросклероз и гипертрофию сердца.

10 Лечение аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и другие формы воспалительного артрита, псориаз, синдром Шёгрена, рассеянный склероз или увеит, также может быть эффективно соединениями по настоящему изобретению.

15 Используемый в настоящем описании термин «терапевтически эффективное количество» обозначает количество активного соединения или фармацевтического средства, при котором достигается биологический или лечебный эффект в системе тканей, в организме животного или человека, который пытается получить исследователь, ветеринар, врач или клиницист, который включает ослабление, профилактику, лечение или задержку проявления или развития симптомов

20 При использовании в качестве ингибиторов протеинтирозинкиназ соединения по настоящему изобретению могут вводиться в эффективном количестве в пределах дозы приблизительно от 0,5 мг до приблизительно 10 г, предпочтительно, приблизительно от 0,5 до приблизительно 5 г, в виде суточной дозы, принимаемой однократно или разделенной на несколько приемов. Вводимая доза может быть изменена с учетом таких факторов, как способ введения, общее состояние, вес и

25 возраст больного, получающего лечение, частота введения и наличие параллельных или независимых способов лечения.

30 Для специалиста в данной области будет очевидно, что терапевтически эффективная доза соединений по настоящему изобретению или содержащей их фармацевтической композиции будет изменяться в зависимости от желаемого эффекта. Следовательно, оптимальная доза может быть легко определена специалистом в данной области и будет изменяться в зависимости от конкретного используемого соединения, способа введения, эффективности препарата и стадии заболевания. Кроме того, факторы, связанные с конкретным больным, включая

35 возраст, вес, диету и время введения, могут быть необходимы для изменения величины дозы до подходящего терапевтического уровня. Таким образом, вышеуказанные дозы являются примерами доз для усредненного случая. Конечно, могут быть отдельные случаи, когда более высокие или более низкие уровни доз будут эффективными, и такие уровни доз будут также включены в объем настоящего изобретения.

40 Соединения формулы I могут быть введены в состав фармацевтических композиций, содержащих любые известные фармацевтически приемлемые носители. Примеры носителей включают, но ими не ограничиваются, любые подходящие растворители, дисперсную среду, покрытия, антибактериальные и

45 противогрибковые средства и изотонические агенты. Примеры эксципиентов, которые также могут входить в состав композиции, включают наполнители, связующие вещества, разрыхлители и смазывающие вещества.

50 Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I включают обычные нетоксичные соли или четвертичные соли аммония, которые образованы неорганическими или органическими кислотами или основаниями. Примеры таких аддитивных солей кислот включают ацетат, адипат, бензоат, бензолсульфонат,

цитрат, камфорат, додецилсульфат, гидрохлорид, гидробромид, лактат, малеат, метансульфонат, нитрат, оксалат, пивалат, пропионат, сукцинат, сульфат и тартрат. Аддитивные соли оснований включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия или калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли органических оснований, такие как соли дициклогексиламино, и соли с аминокислотами, такими как аргинин. Основные азотсодержащие группы также могут быть кватернизованы, например, алкилгалогенидами.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут вводиться любым путем, который подходит для цели введения. Примеры включают введение парентеральным, подкожным, внутривенным, внутримышечным, внутрибрюшинным, чрескожным, трансбуккальным или интраокулярным путем. Альтернативно или одновременно, введение может осуществляться пероральным путем. Подходящие композиции для парентерального введения включают водные растворы активных соединений в водорастворимой форме, например в форме водорастворимых солей, кислых растворов, щелочных растворов, растворов в декстрозе/воде, изотоничных растворов углеводов и циклодекстриновых комплексов включения.

Настоящее изобретение также относится к способу получения фармацевтической композиции, включающему смешивание фармацевтически приемлемого носителя с любым соединением по настоящему изобретению. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, полученным путем смешивания фармацевтически приемлемого носителя с любым соединением по настоящему изобретению. Используемый в настоящем документе термин “композиция” обозначает продукт, содержащий определенные ингредиенты в определенных количествах, а также любой продукт, который получают, непосредственно или косвенно, из сочетания определенных ингредиентов в определенных количествах.

#### ***Полиморфы и сольваты***

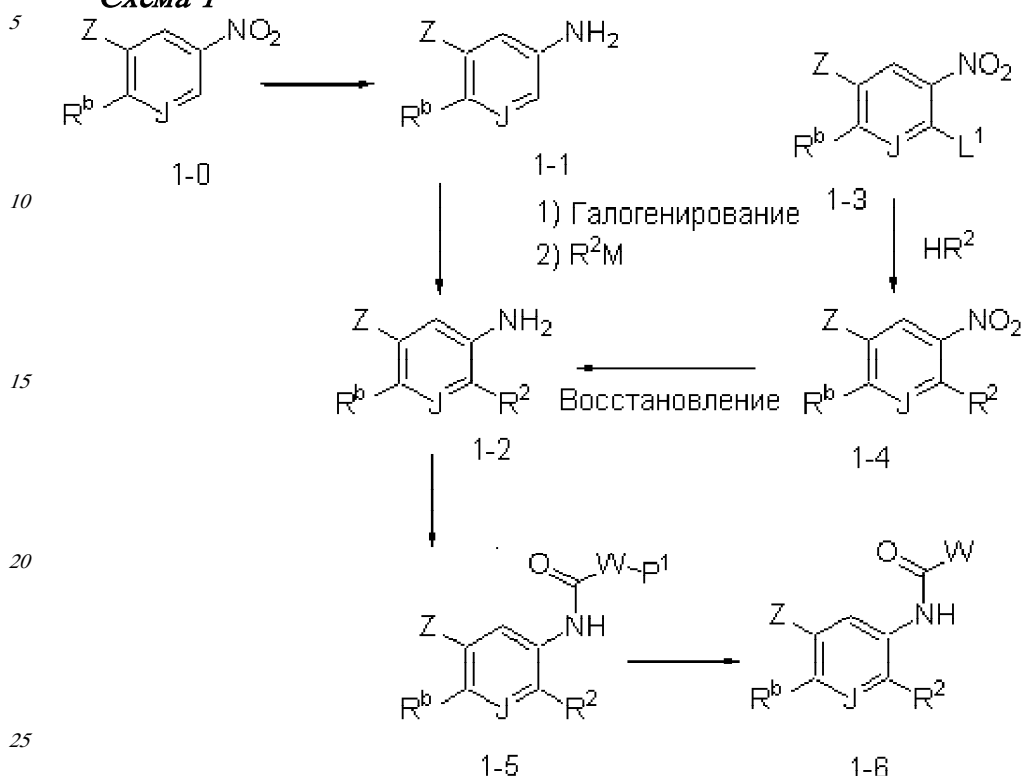
Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут иметь одну или несколько полиморфных или аморфных кристаллических форм, и эти формы также включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, соединения могут образовывать сольваты, например, с водой (т.е. гидраты) или с обычными органическими растворителями. Используемый в настоящем документе термин «сольват» обозначает физическое связывание соединений по настоящему изобретению с одной или несколькими молекулами растворителя. В этом физическом связывании в различной степени участвуют ионные и ковалентные связи, в том числе водородные связи. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, если одна или несколько молекул растворителя включены в состав кристаллической решетки кристаллического твердого вещества. Термин «сольват» охватывает как находящийся в растворе, так и выделяемый сольваты. Неограничивающие примеры подходящих сольватов включают этаноляты, метаноляты и тому подобное.

В объем настоящего изобретения также включены сольваты соединений по настоящему изобретению. Таким образом, в способах лечения по настоящему изобретению термин «введение» будет включать способы лечения, уменьшения интенсивности или профилактики описанного в настоящем описании синдрома, расстройства или заболевания с помощью соединений по настоящему изобретению

или их сольватов, которые, что очевидно, включены в объем настоящего изобретения, даже если они конкретно не описаны.

### Способы получения

#### Схема 1



На схеме 1 проиллюстрирован общий способ получения соединений формулы I, где R<sup>b</sup> представляет собой X (когда X имеется в исходном соединении или получен, как показано на схемах ниже), или соединений формулы 1-6, где R<sup>b</sup> представляет собой удаляемую группу (предпочтительно, бром, хлор или фтор), которые являются эффективными промежуточными соединениями, используемыми в схемах далее. Для иллюстрации способа, представленного на этой схеме, указаны реагенты и условия для соединений, в которых J представляет собой СН. Специалист в данной области без труда определит, что в случае, когда J представляет собой N, могут потребоваться незначительные изменения условий реакций и предпочтительных реагентов.

Амины формулы 1-1 могут быть коммерчески доступны или могут быть получены из нитросоединений формулы 1-0 путем восстановления, используя обычные способы синтеза (смотри *Reductions in Organic Chemistry*, M. Hudlicky, Wiley, New York, 1984). Предпочтительными условиями являются каталитическое гидрирование, используя палладиевый катализатор в подходящем растворителе, таком как метанол или этанол. В случаях, когда R<sup>b</sup> представляет собой галоген и не доступен в виде аминов формулы 1-1, нитровосстановление может быть осуществлено, используя железо или цинк в подходящем растворителе, таком как уксусная кислота, или используя железо и хлорид аммония в этаноле и воде.

Соединения формулы 1-2, где R<sup>2</sup> представляет собой циклоалкил, могут быть получены путем орто-галогенирования, предпочтительно, бромирования, аминсоединений формулы 1-1, с последующими, катализируемыми металлом реакциями конденсации с бороновыми кислотами или эфирами бороновых кислот (реакция Сузуки, где R<sup>2</sup>M представляет собой R<sup>2</sup>B(OH)<sub>2</sub> или эфир бороновой



кислоты, смотри N. Miyaura and A. Suzuki, *Chem. Rev.*, 95:2457 (1995); A. Suzuki in *Metal-Catalyzed Coupling Reactions*, F. Deiderich, P. Stang, Eds., Wiley-VCH, Weinheim (1988)) или реагентами олова (реакции по Стиле, где  $R^2M$  представляет собой  $R^2Sn(\text{алкил})_3$ , смотри J. K. Stille, *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.*, 25: 508-524 (1986)) до промежуточного галогенового соединения. Если  $R^b$  представляет собой Br, то йод может быть введен так, чтобы он взаимодействовал, предпочтительно, через бром в катализируемых металлом реакциях конденсации (если J представляет собой CH, то это соединение является коммерчески доступным). Предпочтительными условиями для бромирования соединений 1-1 являются N-бромсукцинимид (NBS) в подходящем растворителе, такой как *N,N*-диметилформамид (DMF), дихлорметан (DCM) или ацетонитрил. Катализируемые металлом реакции конденсации, предпочтительно, реакции Сузуки, могут быть выполнены обычным способом, предпочтительно, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) ( $Pd(PPh_3)_4$ ), водного основания, такого как водный раствор  $Na_2CO_3$ , и подходящего растворителя, такого как толуол, этанол, 1,4-диоксан, диметоксиэтан (DME) или DMF.

Соединения формулы 1-2, в которых  $R^2$  представляет собой циклоалкиламино (например, пиперидино), могут быть получены путем нуклеофильного ароматического замещения удаляемых групп  $L^1$  (предпочтительно, фтора или хлора) соединений формулы 1-3, которые активированы нитрогруппой и циклоалкиламинами ( $R^2H$ ; например, пиперидином) в присутствии подходящего основания, такого как  $K_2CO_3$ , *N,N*-диизопропилэтиламин (DIEA) или  $NEt_3$ , с получением соединений 1-4 и последующим восстановлением нитрогруппы, как описано выше.

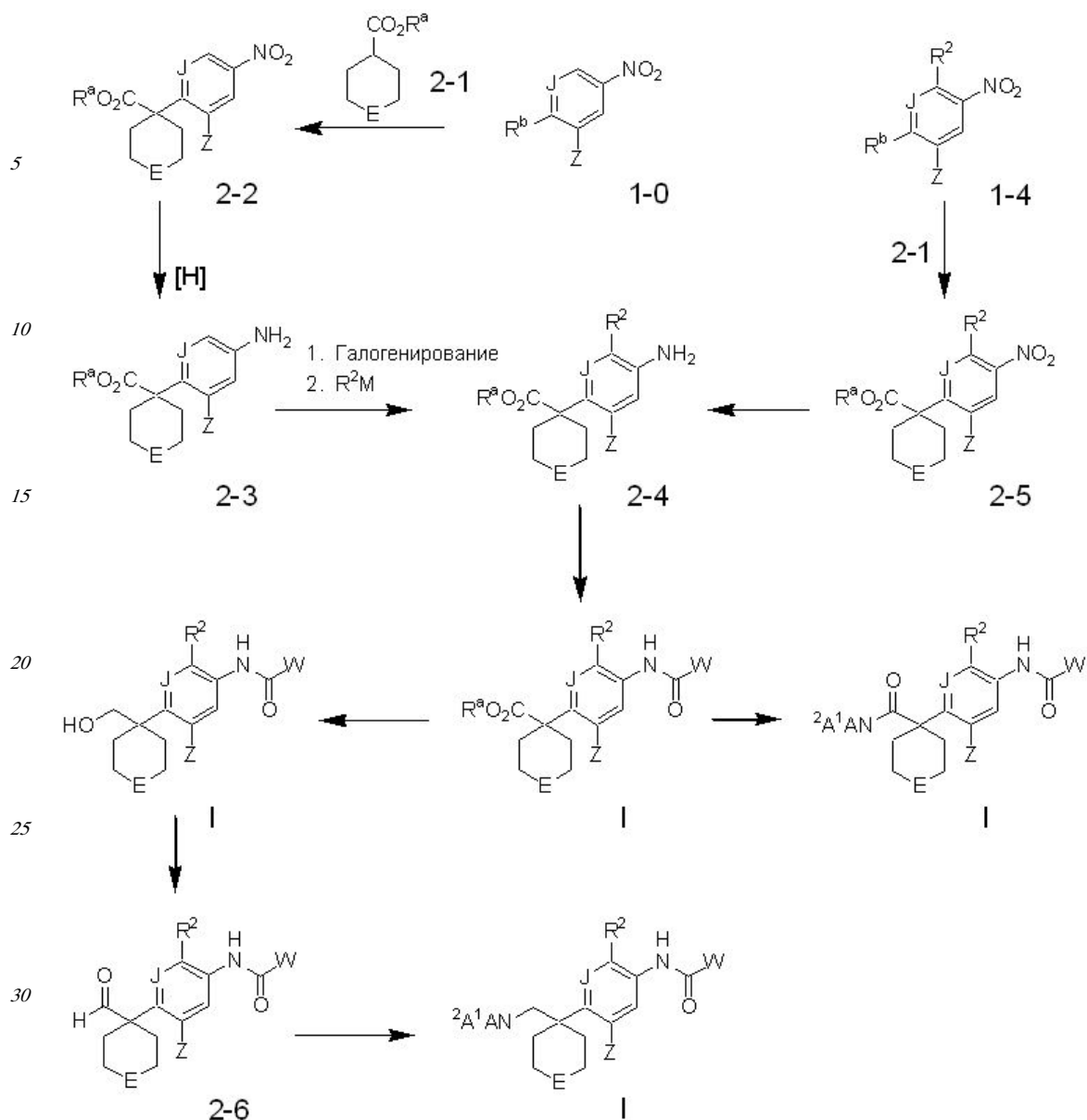
Затем аминогруппа в соединениях формулы 1-2 может быть связана с гетероциклической кислотой  $P^1-WCOOH$  (или ее соответствующей солью  $P^1-WCOOM^2$ , где  $M^2$  представляет собой Li, Na или K), где  $P^1$  представляет собой необязательную защитную группу например, 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM), например, если W представляет собой имидазол, триазол, пиррол или бензимидазол) или  $P^1$  отсутствует, например, если W представляет собой фуран. (Перечень защитных групп W показан в документе Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991)). Конденсация может быть выполнена обычными способами образования амидной связи (для обзора, смотри: M. Bodansky and A. Bodansky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, NY (1984)) или взаимодействием с хлорангидами  $P^1-WCOCl$  или активированными сложными эфирами  $P^1-WCO_2R^q$  (где  $R^q$  представляет собой удаляемую группу, такую как пентафторфенил или N-сукцинимид) с образованием соединений формулы 1-5. Предпочтительными условиями проведения реакций конденсации с  $P^1-WCOOH$  или  $P^1-WCOOM^2$  являются: в случае, если W представляет собой фуран (необязательная защитная группа  $P^1$  отсутствует), оксалил хлорид в дихлорметане (DCM) с DMF в качестве катализатора с образованием хлорангида  $WCOCl$  и последующее связывание в присутствии триалкиламина, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин (DIEA); в случае если W представляет собой пиррол (необязательная защитная группа  $P^1$  отсутствует), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (EDCI) и 1-гидроксибензотриазол (HOBT); и в случае, если W представляет собой имидазол,

пиррол или бензимидазол (необязательный P<sup>1</sup> присутствует) предпочтительными условиями являются гексафторфосфат бромтрипирролидинофосфония (PyBroP) и DIEA в растворителе, таком как DCM или ДМФ.

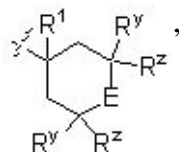
5 В случае, когда W в соединениях формулы 1-5 содержит необязательную защитную группу P<sup>1</sup>, как указано выше, она может быть удалена на этой стадии с получением соединений формулы 1-6. Например, если W представляет собой имидазол, защищенный на азоте группой SEM, группа SEM может быть удалена  
10 либо с помощью кислотных реагентов, таких как трифторуксусная кислота (ТФУ), либо источника фторида, такого как фторид тетрабутиламмония (ТВАФ) (смотри Greene and Wuts выше).

И, наконец, понятно, что соединения формулы I (то есть формулы 1-6, где R<sup>b</sup> представляет собой X) могут быть дополнительно подвергнуты преобразованию в  
15 производные. Примеры дополнительного получения производных, включают, но ими не ограничиваются: в случае, когда соединения формулы I содержат цианогруппу, эта группа может быть гидролизирована до амидов или кислот в кислых или основных средах; в случае, когда соединения формулы I содержат сложный эфир, сложный эфир может быть гидролизован до кислоты, и кислота  
20 может быть преобразована до амидов способами образования амидной связи, описанными выше. Амиды могут быть преобразованы в амины путем реакции Куртиуса или Шмидта (для обзора смотри, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 44(33), 5188-5240, (2005)) или амины могут быть получены путем восстановления цианогрупп  
25 (*Synthesis*, 12, 995-6, (1988) и *Chem. Pharm. Bull.*, 38(8), 2097-101, (1990)). Кислоты могут быть восстановлены до спиртов, и спирты могут быть окислены до альдегидов и кетонов. Предпочтительные условия восстановления карбоновой кислоты в присутствии цианогруппы включают боргидрид натрия и этил хлорформат в тетрагидрофуране (ТГФ); и окисление спирта может быть  
30 выполнено, используя реагент перйодинан Десс-Мартина (*Adv. Syn. Catalysis*, 346, 111-124 (2004)). Альдегиды и кетоны могут быть подвергнуты взаимодействию с первичными или вторичными аминами в присутствии восстанавливающего агента, такого как триацетоксиборгидрид натрия (смотри *J. Org. Chem.*, 61, 3849-3862, (1996))  
35 с получением аминов путем восстановительного аминирования. Олефины могут быть восстановлены путем каталитического гидрирования. В случае, когда соединения формулы I содержат сульфид, или ациклический или циклический, сульфид может быть дополнительно окислен до соответствующих сульфоксидов или сульфонон. Сульфоксиды могут быть получены окислением, используя  
40 соответствующий окислитель, такой как один эквивалент *мета*-хлорпербензойной кислоты (MCPBA), или обработкой NaIO<sub>4</sub> (смотри, например, *J. Med. Chem.*, 46: 4676-86 (2003)), а сульфононы могут быть получены, используя два эквивалента MCPBA, или обработкой 4-метилморфолин N-оксидом и каталитическим количеством  
45 тетраоксида осмия (смотри, например, заявку РСТ WO 01/47919). Также, как сульфоксиды, так и сульфононы могут быть получены, используя один эквивалент и два эквивалента H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, соответственно, в присутствии изопропоксида титан(IV) (смотри, например, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1039-1051 (2002)).

## 50 *Схема 2*



На схеме 2 проиллюстрирован общий способ получения соединений формулы I, где X представляет собой



где,  $R^y$  и  $R^z$  представляют собой H,  $C_{(1-4)}$ алкил или  $OR^a$ ; E представляет собой O,  $NR^3$ , S или  $SO_2$ ; и  $R^1$  представляет собой  $CO_2R^a$ ,  $CH_2OH$ ,  $C(O)NA^1A^2$  и  $CH_2NA^1A^2$ .

Для иллюстрации способа синтеза, представленного на этой схеме, реагенты и условия определены для случая, когда  $R^y$  и  $R^z$  представляют собой H. Специалисту в данной области будет понятно, что способ может использоваться для всех указанных X,  $R^y$  и  $R^z$  с небольшими или незначительными изменениями реагентов и условий. Кроме того, хотя реагенты и условия определены для случая, когда J представляет собой CH, как указано на схеме 1 выше, также понятно, что в случае, когда J представляет собой N, могут быть использованы аналогичные способы синтеза с небольшими изменениями.

В случае, когда  $R^2$  в формуле I представляет собой циклоалкил (включая циклоалкенил), последовательность реакций начинается с соединения 2-2, которое

может быть получено сначала обработкой сложного эфира 2-1 ( $R^a$  представляет собой  $C_{(1-4)}$ алкил) подходящим основанием, таким как гексаметилдисилазид дилиламид лития (LHMDS), или, предпочтительно, диизопропиламид лития (LDA), с последующим нуклеофильным ароматическим замещением удаляемой группы  $R^b$  (предпочтительно, фтора или хлора) на 4-галогеннитрофенильном соединении 1-0 (как получено на схеме 1) и получением промежуточного анионного соединения.

Соединения 2-3 могут быть получены из нитросоединений 2-2 путем восстановления, используя обычный способ синтеза (смотри Reductions in Organic Chemistry, M. Hudlicky, Wiley, New York, 1984). Предпочтительными условиями является каталитическое гидрирование, используя палладиевый катализатор в подходящем растворителе, таком как метанол или этанол.

Соединение 2-4 может быть получено путем орто-галогенирования, предпочтительно бромирования, аминосоединения 2-4, с последующими катализируемыми металлом реакциями конденсации с бороновой кислотой или боронатными сложными эфирами (реакция Сузуки, где  $R^2M$  представляет собой  $R^2B(OH)_2$  или сложный эфир бороновой кислоты) или реагентом на основе олова (реакции Стиле, где  $R^2M$  представляет собой  $R^2Sn(алкил)_3$ ), до промежуточного соединения галогена, как описано на схеме 1.

В случае, когда  $R^2$  в формуле I представляет собой циклоалкиламино (например, пиперидино), альтернативный способ получения соединения 2-4 начинается с исходного вещества 1-4, как описано на схеме 1, где  $R^b$ , предпочтительно, представляет собой хлор или фтор. Соединение 2-5 может быть получено из соединения 1-4 и соединения 2-1 аналогичным способом, как описано для преобразования соединения 1-0 в соединение 2-2. Затем соединение 2-4 может быть получено из соединения 2-5 восстановлением нитрогруппы, используя обычный способ синтеза, как описано на схеме 1 для преобразования соединения 1-0 в соединение 1-1.

Соединения формулы I, где  $R^1$  представляет собой сложный эфир ( $R^a$  представляет собой  $C_{(1-4)}$ алкил), может быть получено из соединения 2-4 сначала путем конденсации с карбоновыми кислотами  $R^1-WCOOH$ , затем удалением необязательной защитной группы  $R^1$  способами, описанными на схеме 1 для преобразования соединения 1-2 в 1-6.

Эти соединения формулы I, где  $R^1$  представляет собой сложный эфир ( $R^a$  представляет собой  $C_{(1-4)}$ алкил), могут быть дополнительно гидролизированы соответствующим реагентом на основе гидроксида металла, таким как гидроксид натрия, с получением соединения формулы I, где  $R^1$  представляет собой кислоту ( $R^a$  представляет собой H).

Соединения формулы I, где  $R^1$  представляет собой амид ( $R^1$  представляет собой  $C(O)NA^1A^2$ ), могут быть получены из соединений формулы I, где  $R^1$  представляет собой кислоту ( $R^a$  представляет собой H), сначала обработкой алкил хлорформиатом, таким как этил хлорформиат, затем взаимодействием промежуточного активированного ацилкарбоната с подходящим первичным или вторичным амином ( $HNA^1A^2$ ). Аналогично, соединения формулы I, где  $R^1$  представляет собой гидроксиметильную группу, могут быть получены взаимодействием вышеуказанного промежуточного активированного ацилкарбоната с подходящим восстанавливающим реагентом, таким как  $NaBH_4$

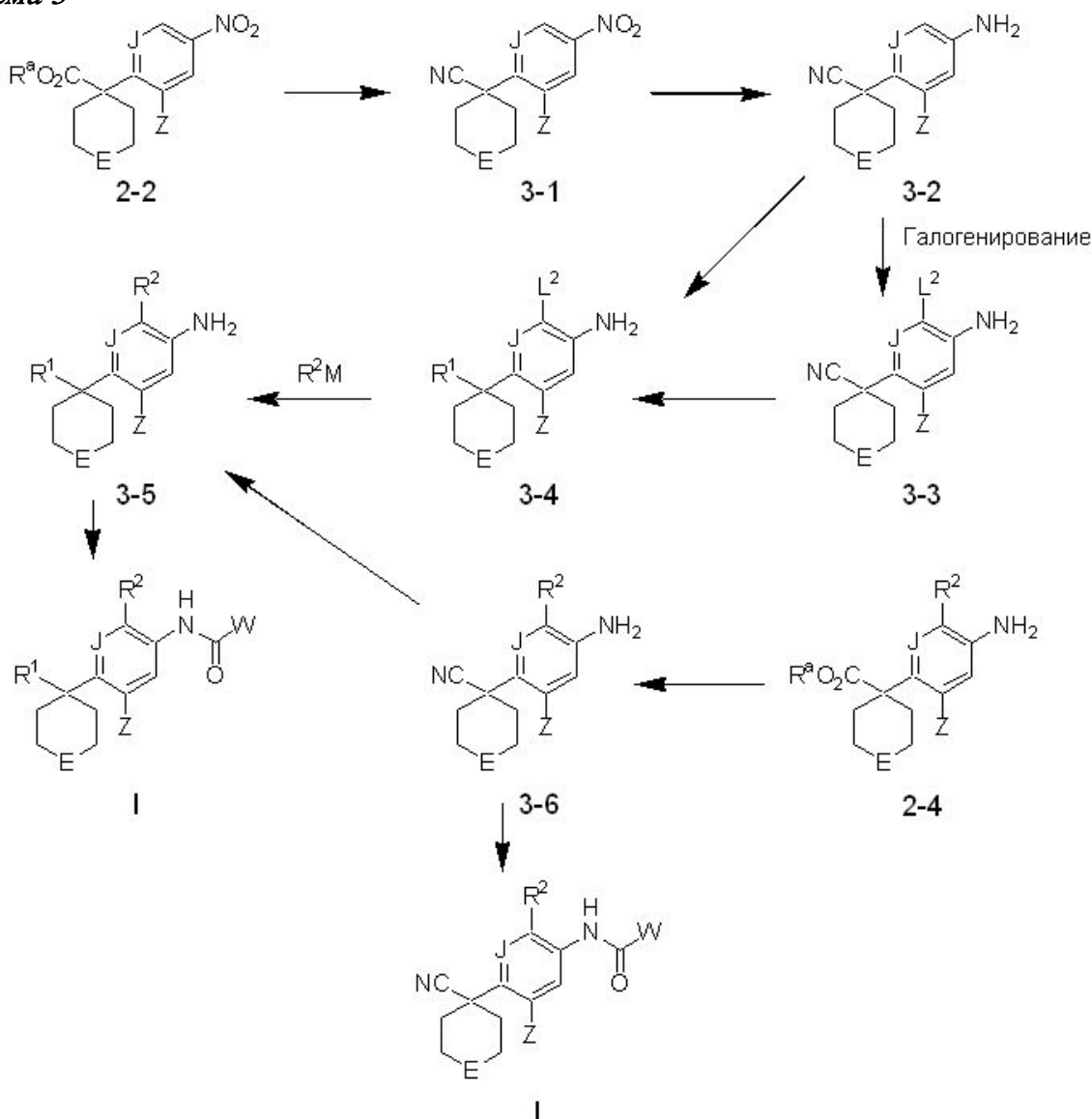
(смотри, например, *Tetrahedron*, 62(4), 647-651; (2006)).

Соединения формулы I, где  $R^1$  представляет собой гидроксиметил ( $R^1$  представляет собой  $CH_2OH$ ), могут быть дополнительно преобразованы в альдегид 2-6 путем окисления, например, реакцией окисления по Swern (*J. Am. Chem. Soc.* 102, 1390 (1980)), или, предпочтительно, реакцией окисления перйодинаном Десс-Мартина (смотри, например, *Tetrahedron Lett.*, 29, 995 (1988); *J. Org. Chem.*, 55, 1636 (1990)).

Альдегид 2-6 может взаимодействовать с соответствующими первичными и вторичными аминами ( $HNA^1A^2$ ) в присутствии подходящих восстанавливающих реагентов, таких как  $NaBH_4$  или  $NaBH_3CN$ , или, предпочтительно,  $NaBH(OAc)_3$ , обычными способами восстановительного аминирования, как описано на схеме 1, с образованием соединений формулы I, где  $R^1$  представляет собой аминотимильную группу ( $R^1$  представляет собой  $CH_2NA^1A^2$ ).

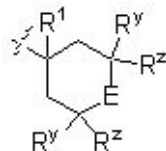
Понятно, что функциональные группы соединений на этой схеме могут быть дополнительно преобразованы в производные этих групп, как представлено на схеме 1.

### Схема 3



На схеме 3 проиллюстрирован способ получения соединений формулы I, где X

представляет собой



где  $R^y$  и  $R^z$  представляют собой H,  $C_{(1-4)}$ алкил или  $OR^a$ ; E представляет собой O,  $NR^3$ , S или  $SO_2$ ; и  $R^1$  представляет собой -CN или гетероарил.

Для иллюстрации способа синтеза, представленного на этой схеме, реагенты и условия определены для случая, когда  $R^y$  и  $R^z$  представляют собой H. Специалисту в данной области будет понятно, что способ может использоваться для всех указанных X,  $R^y$  и  $R^z$  с небольшими или незначительными изменениями реагентов и условий. Кроме того, хотя реагенты и условия определены для случая, когда J представляет собой CH, как указано на схеме 1 выше, также понятно, что в случае, когда J представляет собой N, могут быть использованы аналогичные способы синтеза с небольшими изменениями.

Сложный эфир 2-2 ( $R^a$  представляет собой  $C_{(1-4)}$ алкил) может быть гидролизован соответствующим реагентом на основе гидроксида металла, таким как гидроксид натрия, с получением кислоты 2-2 ( $R^a$  представляет собой H). Кислота 2-2 может быть преобразована в нитрил 3-1 обычными способами, которые, как правило, начинаются с активации кислоты, преобразования в амид или гидроксамат, с последующей дегидрацией (смотри, например, *J. Med. Chem.*, 33(10), 2828-41; (1990)), или, предпочтительно, в одну стадию, обработкой сульфонамидом и тионилхлоридом в подходящем растворителе, таком как сульфолан (смотри, *Tetrahedron Lett.*, 23(14), 1505-08; (1982)). Соединение 3-2 может быть получено из соединения 3-1 обычными способами восстановления, предпочтительно, каталитическим гидрированием, как описано на схеме 1.

Соединение 3-3 ( $L^2$  представляет собой галоген) может быть получено путем ортогалогенирования, предпочтительно, бромирования, амина 3-2. Предпочтительными условиями бромирования соединения 3-2 являются N-бромсукцинимид (NBS) в подходящем растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид (DMF), дихлорметан (DCM) или ацетонитрил.

На этой стадии цианогруппа в соединении 3-3 может быть преобразована в ненасыщенный гетероцикл 3-4 путем [2+3] циклической конденсации 1,3 диполя или [2+4] циклической конденсации диена или гетеродиена, как показано на схеме 3а. На таблице 1 представлены различные гетероциклы, которые могут быть получены, используя условия, описанные в ссылках, приведенных в таблице.

В случае, когда ненасыщенный приведенный гетероцикл является инертным к галогенированию, альтернативный путь получения соединения 3-4 включает обработку нитрила 3-2 способом, описанным непосредственно выше сначала с образованием ненасыщенного гетероцикла, а затем галогенированием для введения  $L^2$  в соединения 3-4. Соединение 3-5 может быть получено путем катализируемых металлом реакций конденсации соединения 3-4 с бороновыми кислотами или бороновыми сложными эфирами (реакция Сузуки, где  $R^2M$  представляет собой  $R^2B(OH)_2$  или сложный эфир бороновой кислоты) или реагентами на основе олова (реакция Стила, где  $R^2M$  представляет собой  $R^2Sn(алкил)_3$ ). Реакции конденсации, катализируемые металлом, предпочтительно реакция Сузуки, могут быть выполнены обычными способами, как описано на

схеме 1.

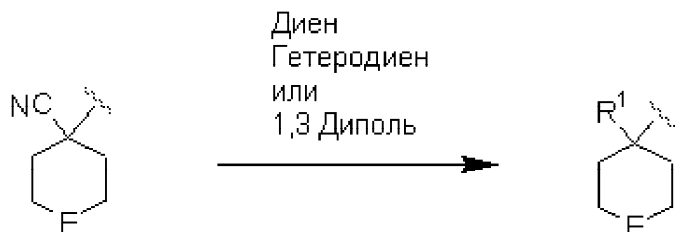
В случае, когда  $R^2$  в формуле I представляет собой циклоалкиламино (например, пиперидино), альтернативный способ получения соединения 3-5 начинается с  
 5 исходного вещества 2-4, как получено на схеме 2. Сложный эфир 2-4 ( $R^a$  представляет собой  $C_{(1-4)}$ алкил) может быть гидролизован соответствующим  
 10 реагентом на основе гидроксида металла, такого как гидроксид натрия, с получением кислоты 2-4 ( $R^a$  представляет собой H). Кислота 2-4 может быть преобразована в нитрил 3-6 способами, описанными для преобразования  
 соединения 2-2 в соединение 3-1. Соединение 3-6 может быть преобразовано в  
 соединение 3-5 способами, описанными для преобразования соединения 3-3 в  
 соединение 3-4.

Соединения формулы I, где  $R^1$  представляет собой нитрил ( $R^1$  представляет  
 15 собой CN), могут быть получены из соединения 3-6 сначала путем конденсации с карбоновыми кислотами  $P^1$ -WCOOH, затем путем удаления необязательной  
 защитной группы  $P^1$  способами преобразования соединения 1-2 в соединение 1-6,  
 описанными на схеме 1.

Аналогично, соединения формулы I, где  $R^1$  представляет собой ненасыщенный  
 20 гетероцикл, могут быть получены из соединения 3-5 в две стадии, то есть конденсацией с карбоновой кислотой  $P^1$ -WCOOH, а затем удалением необязательной  
 защитной группы, как описано на схеме 1, для преобразования соединения 1-2 в  
 соединение 1-6.

Понятно, что функциональные группы соединений, представленных на этой  
 25 схеме, могут быть дополнительно преобразованы в производные этих групп, как показано на схеме 1.

### Схема 3а



40

45

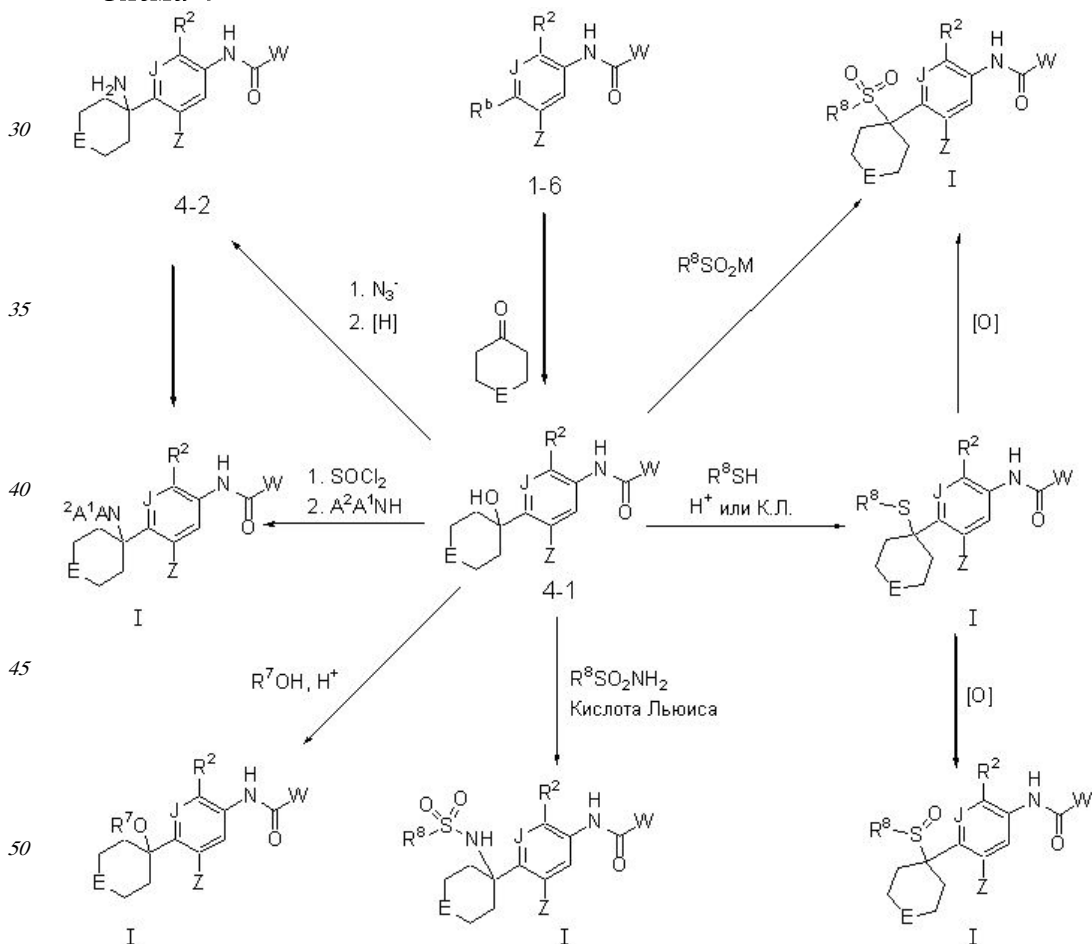
50

Таблица 1			
Номер	Название	$R^1$ структура	Ссылка:
1	Имидазол		Патентная заявка США 2005101785
2	Тиазол		J. Med. Chem., 48(6), 2167-2175; (2005)
3	4Н-[1,2,4]Оксадиазол-5-он		Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13(6), 1989-2007 (2005)
4	4Н-Пирроло[2,3-b]пиазин		Journal of Medicinal Chemistry, 46(2), 222-236; (2003)

5	Пиридин		<i>Journal of Organic Chemistry</i> , 67(13), 4414-4422; (2002)
5	[1,3,4]Оксадиазол		<i>Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals</i> , 16(5), 753-9; (1979)
7	4Н-[1,2,4]Триазол		<i>Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters</i> , 13(24), 4361-4364; (2003)
10	Тетразол		<i>Европейская патентная заявка</i> 648759

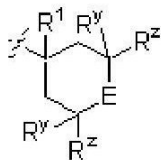
15	Пиразол		<i>Journal of Organic Chemistry</i> , 54(3), 635-40; (1989)
20	[1,3,5]Триазин		<i>Khimiko-Farmatsevticheski Zhurnal</i> , 22(12), 1469-75; (1988)
25	[1,3,4]Тиадиазол		<i>Ger. Offen.</i> , 102004009933

**Схема 4**



На схеме 4 описан синтез соединений формулы I, где X представляет собой





5

Для иллюстрации способа реагенты и условия определены на этой схеме для случая, когда R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> представляют собой H; E представляет собой O, NR<sup>3</sup>, S или SO<sub>2</sub>; и J представляет собой CH. Специалисту в данной области будут понятно, что способ может использоваться для всех указанных выше X, R<sup>y</sup>, R<sup>z</sup> и J с небольшими изменениями реагентов и условий.

10

Исходное вещество, соединение 1-6, где R<sup>b</sup> представляет собой галоген, предпочтительно, Br, получают способом, описанным на схеме 1. Соединение галогена 1-6 может быть преобразовано в спирт 4-1 сначала депротонированием с подходящим основанием, таким как хлорид изопропилмагния (изо-PrMgCl), а затем обменом литий-галоген с помощью соответствующего литиевого реагента, такого как н-бутиллитий, или, предпочтительно, трет-бутиллитий, с последующим взаимодействием литийорганического промежуточного соединения с соответствующим кетоном. Оба соединения 4-1 являются соединением формулы I и могут служить в качестве полезного промежуточного соединения для синтеза других соединений с различными группами R<sup>1</sup>.

15

20

Третичная гидроксильная группа в соединении 4-1 также может быть преобразована в аминогруппу соединения I (R<sup>1</sup> представляет собой NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>) путем активирования соединения 4-1 реагентом, таким как тионилхлорид (SOCl<sub>2</sub>), и взаимодействием полученного промежуточного(ых) соединения(ий) с первичным или вторичным амином (A<sup>2</sup>A<sup>1</sup>NH).

25

Соединения формулы I, где R<sup>1</sup> представляет собой алкокси (OR<sup>7</sup>), могут быть получены из гидроксильного соединения 4-1 обработкой кислотными реагентами, такими как серная кислота или, предпочтительно, трифторуксусная кислота (ТФУ), и последующим взаимодействием полученного третичного катиона со спиртом R<sup>7</sup>ОН (где R<sup>7</sup> представляет собой CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup> или CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, где A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> или R<sup>a</sup> не являются H).

30

35

Также гидроксильное соединение 4-1 может вступать во взаимодействие с сульфонамидом R<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>H в присутствии кислоты Льюиса (К.Л.), такой как бор трифторид диэтил эфира (BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>) в подходящем растворителе, таком как ТГФ, с получением соединения I (R<sup>1</sup> представляет собой NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, где R<sup>8</sup> представляет собой CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup> или R<sup>a</sup>, где A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> или R<sup>a</sup> не являются H).

40

Соединения формулы I, где R<sup>1</sup> представляет собой сульфид (R<sup>1</sup> представляет собой SR<sup>8</sup>), могут быть получены из соединения 4-1 обработкой кислотными реагентами, такими как ТФУ или кислоты Льюиса, такие как BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, и затем взаимодействием полученного третичного катиона с тиолом R<sup>8</sup>SH (где R<sup>8</sup> представляет собой CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup> или R<sup>a</sup>).

45

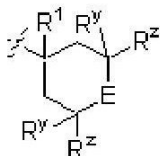
Соединения формулы I, где R<sup>1</sup> представляет собой сульфид (R<sup>1</sup> представляет собой SR<sup>8</sup>), могут быть дополнительно окислены до соответствующего сульфоксида (формула I, где R<sup>1</sup> представляет собой SOR<sup>8</sup>) или сульфона (формула I, где R<sup>1</sup> представляет собой SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>) способами сульфидного окисления, как описано

50

на схеме 1.

Соединения формулы I, где  $R^1$  представляет собой сульфон, также могут быть получены непосредственно из соединения 4-1 путем взаимодействия с солью сульфината металла  $R^8SO_2M$  (где M представляет собой Na или K) (смотри, например, В. Koutek, *et al*, *Synth. Commun.*, 6 (4), 305-8 (1976)).

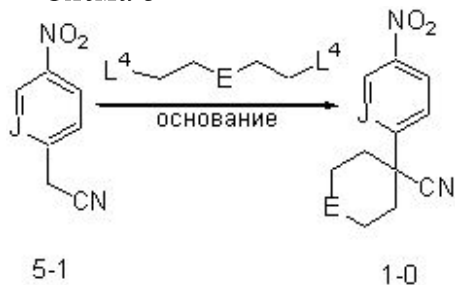
Соединения формулы I, где X представляет собой



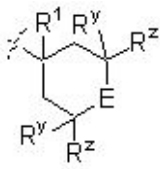
и  $R^1$  представляет собой H, могут быть получены из соответствующих соединений, где  $R^1$  представляет собой OH, путем реакции деокисления в соответствии со способами, описанными в литературе (смотри, например: Dolan, S., *et al*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1588-9 (1985), WO 98/06700 и Wustrow, D., *et al*, *Tetrahedron Lett.*, 35, 61-4 (1994)).

Понятно, что функциональные группы, указанные на этой схеме, могут быть дополнительно преобразованы в производные этих групп, как описано на схеме 1. Например, аминогруппа в соединении 4-2 может взаимодействовать с различными электрофилами. Аминогруппа может вступать во взаимодействие с карбоновыми кислотами обычными способами для образования амидной связи или путем взаимодействия с хлорангидридами или активированными сложными эфирами с образованием амидных соединений, как описано на схеме 1. Также аминогруппа может взаимодействовать с соответствующим агентом карбонилирования, таким как фосген, карбонилдиимдазол или, предпочтительно, трифосген, в присутствии основания, такого как пиридин или DIEA. Полученное таким образом промежуточное соединение может взаимодействовать с первичным или вторичным амином с получением соответствующего соединения мочевины. Аналогично, аминогруппа соединения 4-2 может взаимодействовать с соответствующим агентом оксалилирования, таким как оксалил хлорид, в присутствии основания, такого как пиридин или DIEA, и таким образом полученное промежуточное соединение может взаимодействовать с первичным или вторичным амином с получением оксаламидных соединений. Кроме того, аминогруппа может взаимодействовать с соответствующими альдегидами или кетонами в присутствии подходящих восстанавливающих реагентов, таких как  $NaBH_4$ ,  $NaBH_3CN$ , или, предпочтительно,  $NaBH(OAc)_3$  обычными способами восстановительного аминирования, как описано на схеме 1, с образованием соединений формулы I, где  $R^1$  представляет собой  $NA^1A^2$ .

**Схема 5**

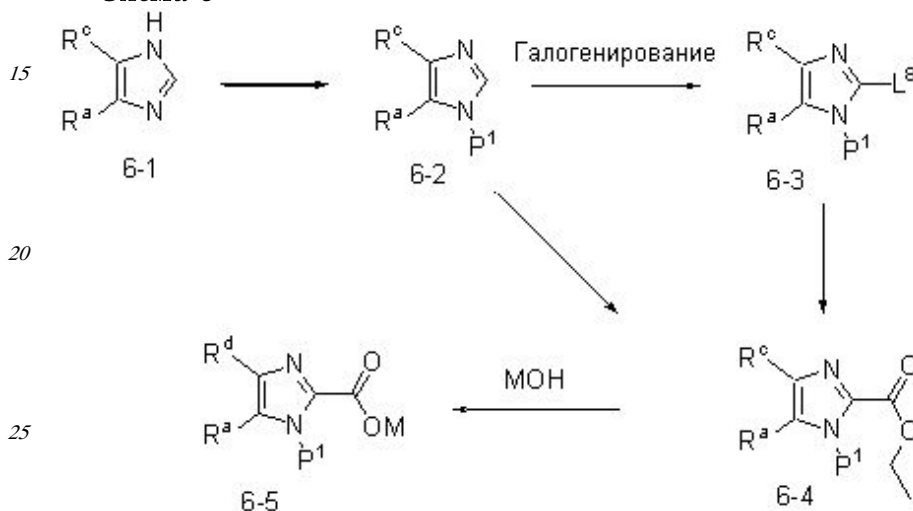


На схеме 5 описан синтез используемых промежуточных соединений формулы 1-0,

где X представляет собой . Для иллюстрации способа  $R^y$  и  $R^z$

представляют собой H; и E представляет собой O, S,  $SO_2$  или  $NR_3$ . Специалисту в данной области будет понятно, что способ может использоваться для всех указанных X,  $R^y$  и  $R^z$  с небольшими изменениями реагентов и условий. Кроме того, хотя реагенты и условия определены для случая, когда J представляет собой CH, как указано выше на схеме 1, также понятно, что в случае, когда J представляет собой N, могут быть использованы аналогичные способы синтеза с небольшими изменениями.

**Схема 6**



На схеме 6 проиллюстрирован способ получения 2-имидазолкарбоксилатов формулы 6-5, где  $R^a$  представляет собой H или  $C_{(1-4)}$ алкил, и  $R^d$  представляет собой H, алкил, -CN или -CONH<sub>2</sub>, которые используются в качестве промежуточных соединений в синтезе соединений формулы I, где W представляет собой имидазол.

Имидазолы формулы 6-1, где  $R^a$  представляет собой H или  $C_{(1-4)}$ алкил и  $R^c$  представляет собой H,  $C_{(1-4)}$ алкил или -CN, являются либо коммерчески доступными, либо, в случае, когда  $R^c$  представляет собой -CN, могут быть без труда получены из коммерчески доступных альдегидов (соединения 6-1, где  $R^c$  представляет собой CHO) путем взаимодействия с гидросиламинами с последующей дегидрацией с подходящим реагентом, таким как оксихлорид фосфора или уксусный ангидрид (*Synthesis*, 677, 2003). Имидазолы формулы 6-1 защищены подходящей группой ( $P^1$ ), такой как метоксиметиламин (MOM) или, предпочтительно, группой SEM, с получением соединений формулы 6-2 (смотри Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., NY (1991)).

Имидазолы формулы 6-2, где  $R^c$  представляет собой -CN, галогенированы с помощью подходящего реагента, такого как N-бромсукцинимид или N-йодсукцинимид, либо в электрофильных условиях в растворителе, таком как DCM или  $CH_3CN$ , либо в условиях радикальной реакции в присутствии инициатора, такого как азобис(изобутиронитрил) (AIBN), в растворителе, таком как  $CCl_4$ , с получением соединений формулы 6-3, где  $L^8$  представляет собой удаляемую группу (предпочтительно, бром или йод). Обмен галоген-магний в соединениях формулы 6-3 дает магнийорганическое производное, которое затем взаимодействует с

подходящим электрофилом с получением соединений формулы 6-4.

Предпочтительными условиями обмена галоген-магний являются использование алкил-магний реагента, предпочтительно, хлорида изопропилмагния в подходящем растворителе, таком как ТГФ, при температуре в области от  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $0^{\circ}\text{C}$ .

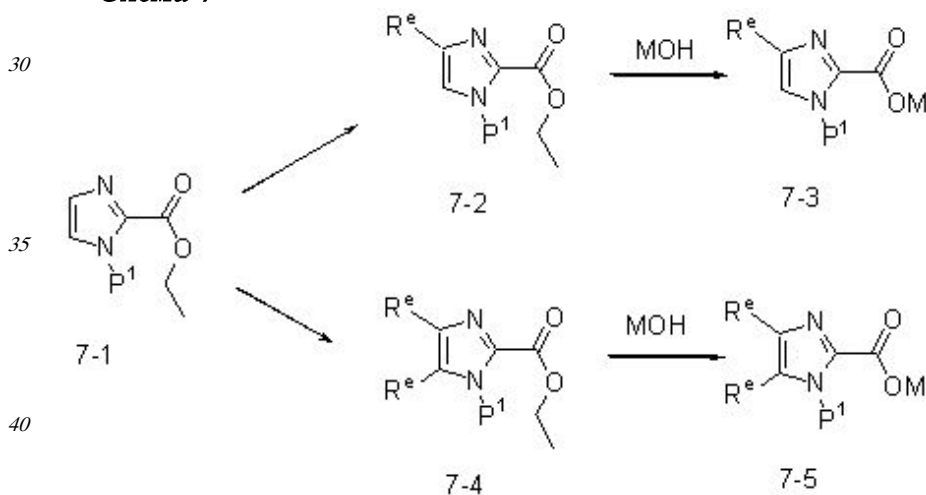
Предпочтительными электрофилами являются этилхлорформиат или этил цианоформиат. Примеры обмена галоген-магний на цианоимидазолах смотри в *J. Org. Chem.* 65, 4618, (2000).

Имидазолы формулы 6-2, где  $R^c$  не является  $-\text{CN}$ , могут быть преобразованы непосредственно в имидазолы формулы 6-4 путем депротонирования с подходящим основанием, таким как алкиллитий, с последующим взаимодействием с электрофилом, как описано выше для магнийорганического производного.

Предпочтительными условиями являются обработка имидазола *n*-бутиллитием в ТГФ при  $-78^{\circ}\text{C}$  и гашение полученного литийорганического производного этил хлорформиатом (например, смотри *Tetrahedron Lett.*, 29, 3411-3414, (1988)).

Затем сложные эфиры формулы 6-4 могут быть гидролизованы до карбоновых кислот ( $M$  представляет собой  $\text{H}$ ) или карбоксилатных солей ( $M$  представляет собой  $\text{Li}$ ,  $\text{Na}$  или  $\text{K}$ ) формулы 6-5, используя один эквивалент водного раствора гидроксида металла ( $\text{MOH}$ ), предпочтительно, гидроксида калия, в подходящем растворителе, таком как этанол или метанол. Синтез соединений формулы 6-5, где  $R^d$  представляет собой  $-\text{CONH}_2$ , выполняется сначала обработкой соединений формулы 6-4, где  $R^c$  представляет собой  $-\text{CN}$ , соответствующим алкоксидом, таким как этоксид калия, с преобразованием цианогруппы в группу имидата (реакция Пиннера), а затем гидролизом как сложного эфира, так и групп имидата двумя эквивалентами водного раствора гидроксида металла.

#### Схема 7



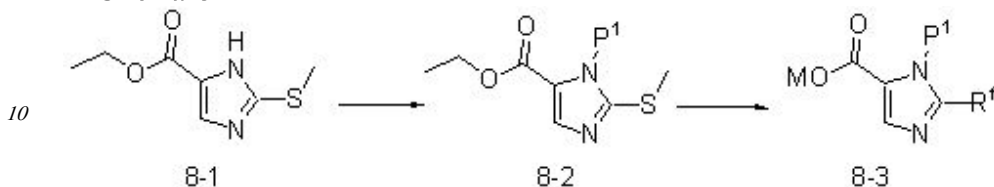
На схеме 7 показан способ получения 2-имидазолкарбоксилатов формулы 7-3 или 7-5, где  $R^e$  представляет собой хлор или бром, а  $M$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{Li}$ ,  $\text{K}$  или  $\text{Na}$ , которые используются в качестве промежуточных соединений в синтезе соединений формулы I, где  $W$  представляет собой имидазол.

Сначала соединения формулы 7-1 получают путем введения защитной группы в коммерчески доступный этил имидазолкарбоксилат способами, описанными на схеме 6, предпочтительно, с помощью группы SEM.

Соединения формулы 7-2 получают взаимодействием соединений формулы 7-1 с одним эквивалентом соответствующего галогенирующего реагента, такого как  $\text{NBS}$  или  $\text{NCS}$ , в подходящем растворителе, таком как  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{DCM}$  или  $\text{DMF}$ , при  $25^{\circ}\text{C}$ .

Соединения формулы 7-4 получают взаимодействием соединений формулы 7-1 с двумя эквивалентами соответствующего галогенирующего реагента, такого как NBS или NCS, в подходящем растворителе, таком как CH<sub>3</sub>CN или ДМФ, при температуре между 30°C и 80°C. Затем имидазолы формулы 7-3 и формулы 7-5 получают из соответствующих сложных эфиров путем гидролиза, как описано на схеме 6.

Схема 8

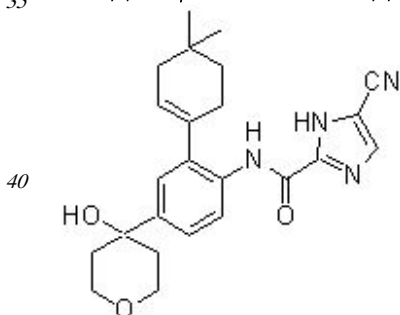
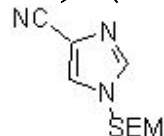


На схеме 8 проиллюстрирован способ получения имидазолов формулы 8-3, где R<sup>f</sup> представляет собой -SCH<sub>3</sub>, -SOCH<sub>3</sub> или -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, М представляет собой H, Li, K или Na, которые используют в качестве промежуточных соединений в синтезе соединений формулы I, где W представляет собой имидазол.

В имидазол 8-1 (WO 1996011932) введена защитная группа способами, описанными на схеме 6, предпочтительно, защитная группа SEM, с получением соединений формулы 8-2. Гидролиз сложного эфира способом, описанным на схеме 6, дает соединения формулы 8-3, где R<sup>f</sup> представляет собой -SCH<sub>3</sub>. Окисление 2-метилтиоимидазолов формулы 8-2 одним эквивалентом соответствующего окислителя с последующим гидролизом сложного эфира в соответствии со способом, представленным на схеме 6, дает соединения формулы 8-3, где R<sup>f</sup> представляет собой -SOCH<sub>3</sub>. Окисление двумя эквивалентами соответствующего окислителя с последующим гидролизом сложного эфира в соответствии со способом, представленным на схеме 6, дает соединения формулы 8-3, где R<sup>f</sup> представляет собой -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. Предпочтительный реагент для окисления представляет собой MCPBA в DCM. Ссылки на преобразование сульфидов в сульфоксиды и сульфоны представлены на схеме 1.

**Пример 1**

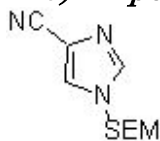
**[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 5-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

**а) 1-(2-Триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-4-карбонитрил**

В сосуд помещали имидазол-4-карбонитрил (0,50 г, 5,2 ммоль) (*Synthesis*, 677, 2003), хлорид 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEMCl) (0,95 мл, 5,3 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,40 г, 10,4 ммоль) и ацетон (5 мл) и перемешивали в течение 10 часов при комнатной температуре. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл), промывали водой (20 мл),

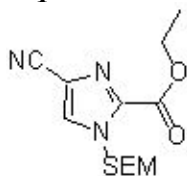
насыщенным соевым раствором (20 мл), и органический слой сушили над  $MgSO_4$ . Сырой продукт элюировали на картридже 20-g SPE (диоксид кремния) смесью 30% EtOAc/гексан с получением 0,80 г (70%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Масс-спектр (CI ( $CH_4$ ), m/z): Вычисл. для  $C_{10}H_{17}N_3OSi$ , 224,1 (M+H), найдено 224,1.

**b) 2-Бром-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-4-карбонитрил**



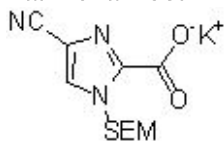
К раствору 1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-4-карбонитрила (0,70 г, 3,1 ммоль) (получен на предыдущей стадии) в  $CCl_4$  (10 мл) добавляли N-бромсукцинимид (NBS) (0,61 г, 3,4 ммоль) и азобис(изобутиронитрил) (AIBN) (кат.) и смесь нагревали при температуре  $60^\circ C$  в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали  $NaHCO_3$  ( $2 \times 30$  мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл), органический слой сушили над  $Na_2SO_4$  и затем концентрировали. Указанное в заголовке соединение элюировали на картридже 20-g SPE (диоксид кремния) смесью 30% EtOAc/гексан с получением 0,73 г (77%) твердого продукта желтого цвета. Масс-спектр (CI ( $CH_4$ ), m/z): Вычисл. для  $C_{10}H_{16}BrN_3OSi$ , 302,0/304,0 (M+H), найдено 302,1/304,1.

**c) Этиловый эфир 4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**



К раствору 2-бром-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-4-карбонитрила (0,55 г, 1,8 ммоль) (получен на предыдущей стадии) в тетрагидрофуране (ТГФ) (6 мл) при температуре  $-40^\circ C$  добавляли по каплям раствор 2M изо-PrMgCl в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 10 мин при температуре  $-40^\circ C$  и затем охлаждали до температуры  $-78^\circ C$  и добавляли этил цианоформиат (0,30 г, 3,0 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным  $NH_4Cl$ , разбавляли EtOAc (20 мл), промывали насыщенным соевым раствором ( $2 \times 20$  мл). Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$  и затем концентрировали. Указанное в заголовке соединение подвергали элюированию на картридже 20-g SPE (диоксид кремния) смесью 30% EtOAc/гексан с получением 0,40 г (74%) бесцветного масла. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для  $C_{13}H_{21}N_3O_3Si$ , 296,1 (M+H), найдено 296,1.

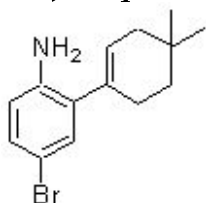
**d) 4-Циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбоксилат, калиевая соль**



К раствору этилового эфира 4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (0,40 г, 1,3 ммоль) (получен на предыдущей стадии) в этаноле (3 мл) добавляли 6M раствор KOH (0,2 мл, 1,2 ммоль) и реакционную смесь

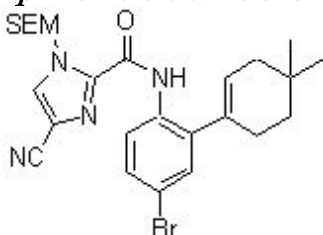
перемешивали в течение 10 мин, а затем концентрировали с получением 0,40 г (100%) указанного в заголовке соединения в виде твердого продукта желтого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 МГц)  $\delta$  7,98 (с, 1H), 5,92 (с, 2H), 3,62 (м, 2H), 0,94 (м, 2H), 0,00 (с, 9H). Масс-спектр (ESI-neg, m/z): Вычисл. для  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{KN}_3\text{O}_3\text{Si}$ , 266,1 (М-К), найдено 266,0.

**е) 4-Бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фениламин**



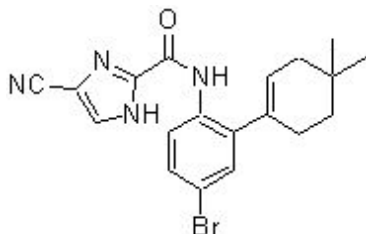
В сосуд помещали 4-бром-2-йодфениламин (1,10 г, 3,70 ммоль), 4,4-диметилциклогексен-1-илбороновую кислоту (0,630 г, 4,07 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,24 г, 5 моль%), 2М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (16 мл),  $\text{EtOH}$  (16 мл) и толуол (32 мл) и нагревали при температуре  $80^\circ\text{C}$  в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  (100 мл), промывали насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 100$  мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), и органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 10%  $\text{EtOAc}$ /гексан, с получением 0,680 г (66%) указанного в заголовке соединения в виде масла светло-желтого цвета. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrN}$ , 280,1 (М+Н), найдено 280,1.

**ф) [4-Бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**



К суспензии 4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фениламина (0,640 г, 2,29 ммоль) (получен на предыдущей стадии) и калиевой соли 4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (0,700 г, 2,30 ммоль) (полученной в этом примере на стадии (d)) в  $\text{DCM}$  (12 мл) добавляли  $\text{DIPEA}$  (0,800 мл, 4,60 ммоль) и  $\text{PyBroP}$  (1,29 г, 2,76 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 10 часов. Смесь разбавляли  $\text{DCM}$  (50 мл), промывали  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 50$  мл) и органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Указанное в заголовке соединение подвергали элюированию на картридже 20-g SPE смесью 1:1  $\text{DCM}$ /гексан с получением 1,04 г (86%) указанного в заголовке соединения в виде твердого продукта белого цвета. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{Si}$ , 529,1 (М+Н), найдено 529,1.

**г) [4-Бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**



5

К раствору [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амида 4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (0,95 г, 1,80 ммоль) (получен на предыдущей стадии) в 10 мл DCM добавляли 0,4 мл EtOH и 10 мл ТФУ, и смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь концентрировали и растирали в Et<sub>2</sub>O с получением 0,68 г (95%) твердого продукта белого цвета: <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 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). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>O, 399,1 (M+H), найдено 399,0.

15

**h) [2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 5-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

20

К суспензии [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амида 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (0,550 г, 1,38 ммоль) (получен на предыдущей стадии) в 20 мл ТГФ при температуре -40°C добавляли изо-PrMgCl (1,40 мл, 2,80 ммоль, 2M в ТГФ) и раствор затем нагревали до температуры 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Раствор затем охлаждали до температуры -78°C и в течение 5 мин по каплям добавляли трет-BuLi (2,15 мл, 3,65 ммоль, 1,7M в пентане, сразу после чего немедленно добавляли тетрагидропиран-4-он (0,650 мл, 7,05 ммоль). Через 5 мин при температуре -78°C реакцию смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл), экстрагировали EtOAc (3×20 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Указанное в заголовке соединение очищали флэш-хроматографией (силикагель), элюируя смесью 50% EtOAc/DCM, с получением 0,460 г (79%) твердого продукта белого цвета.

25

30

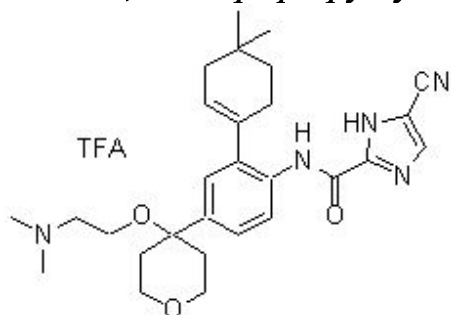
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14,28 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,34 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,67 (м, 1H), 5,03 (с, 1H), 3,83-3,66 (м, 4H), 2,31-2,22 (м, 2H), 2,04-1,92 (м, 4H), 1,58-1,46 (м, 4H), 1,01 (с, 6H). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 421,2 (M+H), найдено 421,1.

35

**Пример 2**

**[4-[4-(2-Диметиламиноэтокси)тетрагидропиран-4-ил]-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 5-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты, соль трифторуксусной кислоты**

40



45

50

К суспензии [2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)фенил]амида 5-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (48,0 мг, 0,114 ммоль) (получен в примере 1 на стадии (h)) в 1 мл DCM добавляли 2-



диметиламиноэтанол (0,114 мл, 1,14 ммоль), ТФУ (0,130 мл, 1,17 ммоль) и смесь нагревали до температуры 50°C в течение 8 часов. Смесь концентрировали, и указанное в заголовке соединение очищали ОФ-ВЭЖХ на колонке С18, элюируя линейным градиентом 30-50% CH<sub>3</sub>CN в смеси 0,1% ТФУ/Н<sub>2</sub>O в течение 12 мин с

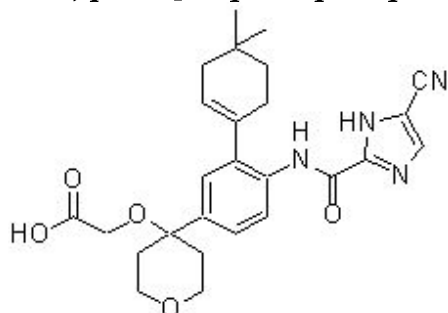
получением 14 мг (20%) твердого продукта белого цвета. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD):

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). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для

C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 492,3 (M+H), найдено 492,0.

### Пример 3

***{4-[4-[(5-Циано-1H-имидазол-2-карбонил)амино]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]тетрагидропиран-4-илокси}уксусная кислота***



К суспензии [2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)фенил]амида 5-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (48,0 мг, 0,114 ммоль) (получен в примере 1 на стадии (h)) в 1 мл DCM добавляли метил гликолят (0,215 мл, 2,78 ммоль), ТФУ (0,036 мл, 0,464 ммоль) и смесь перемешивали в течение 8 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали, и метиловый эфир указанного в заголовке соединения элюировали на колонке 10-g SPE смесью 50% EtOAc/гексан.

Полученный сложный эфир растворяли в 1 мл MeOH, добавляли 2N KOH (0,30 мл, 0,60 ммоль) и смесь перемешивали в течение 8 часов при комнатной температуре. Указанное в заголовке соединение очищали ОФ-ВЭЖХ на колонке С18, элюируя линейным градиентом смеси 30-60% CH<sub>3</sub>CN в 0,1% ТФУ/Н<sub>2</sub>O в течение 12 мин, с

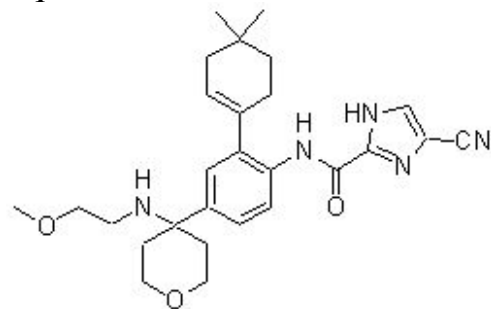
получением 13 мг (30%) твердого продукта белого цвета. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD):

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). Масс-спектр (ESI, m/z):

Вычисл. для C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 477,2 (M-H), найдено 477,2.

### Пример 4

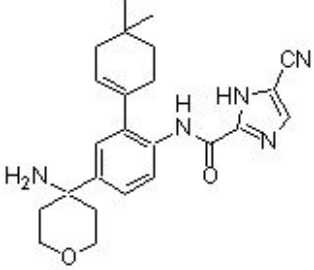
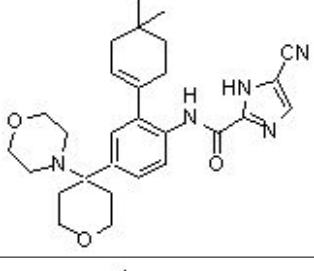
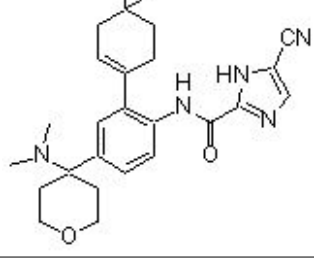
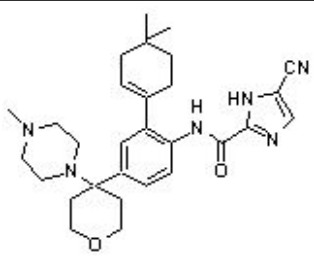
***{2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-[4-(2-метоксиэтиламино)тетрагидропиран-4-ил]фенил}амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты***

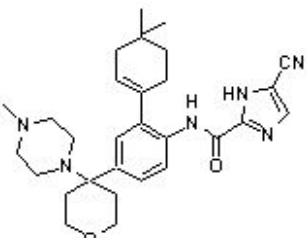


К суспензии [2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-гидрокситетрагидропиран-4-

ил)фенил]амида 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (полученного в примере 1 на стадии (h), 50,0 мг, 0,120 ммоль) в 1,5 мл DCM при температуре 0°C добавляли SOCl<sub>2</sub> (26,0 мкл, 0,360 ммоль) в атмосфере Ar. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов смесь охлаждали до температуры 0°C. Затем к реакционной смеси добавляли 2-метоксиэтиламин (104 мкл, 1,20 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (2×10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл). После высушивания над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрирования в вакууме остаток очищали хроматографией на силикагеле (1-4% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (36,8 мг, 65%) в виде твердого продукта белого цвета. <sup>1</sup>H-ЯМР (1:5 CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>; 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). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 476,3 (M-H), найдено 476,3.

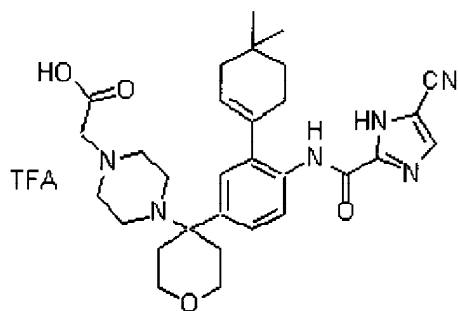
Примеры 5-9 были получены по способу, описанному в примере 4.

Пример	Название	Структура	Масс-спектр
5	<i>[4-(4-Амино-тетрагидропиран-4-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 5-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i>		(ESI, m/z): Вычисл. для C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> , 418,2 (M-H), найдено 417,9.
6	<i>[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-морфолин-4-ил-тетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 5-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i>		(APCI, m/z): Вычисл. для C <sub>28</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> , 488,3 (M-H), найдено 488,4.
7	<i>[4-(4-Диметиламино-тетрагидропиран-4-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 5-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i>		(APCI, m/z): Вычисл. для C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> , 446,3 (M-H), найдено 446,5.
8	<i>{2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)тетрагидропиран-4-ил]фенил}амид 5-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i>		(APCI, m/z): Вычисл. для C <sub>29</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> , 501,3 (M-H), найдено 501,4.

5 9	<i>[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-пиперазин-1-ил-тетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 5-циано-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты</i>		(APCI, m/z): Вычисл. для C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> , 487,3 (M-H), найдено 487,4.
--------	--	--	--

### Пример 10

10 (4-{4-[4-[(5-Циано-1Н-имидазол-2-карбонил)амино]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]тетрагидропиран-4-ил}-пиперазин-1-ил)уксусная кислота, соль трифторуксусной кислоты

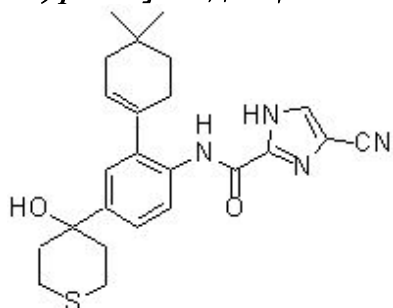


К раствору соли трифторуксусной кислоты [2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-пиперазин-1-ил-тетрагидропиран-4-ил)фенил]амида 5-циано-1Н-имидазол-2-карбонической кислоты (22 мг, 0,036 ммоль) (полученной в примере 1 на стадии (h)) в DCM (0,3 мл) добавляли NEt<sub>3</sub> (0,015 мл, 0,11 ммоль) и этил бромацетат (0,0044 мл, 0,040 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 часов при комнатной температуре. Смесь разбавляли 5 мл H<sub>2</sub>O, доводили значение pH до 2 и указанное в заголовке соединение очищали ОФ-ВЭЖХ на колонке С18, элюируя линейным градиентом смеси 20-50% CH<sub>3</sub>CN в 0,1% ТФУ/H<sub>2</sub>O в течение 10 мин, с получением 22 мг (91%) твердого продукта белого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 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). Масс-спектр (APCI, m/z): Вычисл. для C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, 545,3 (M-H), найдено 545,3.

### Пример 11

40 *[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-гидрокситетрагидро-тиопиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты*



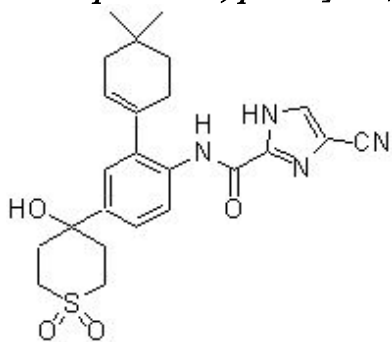
К раствору [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амида 4-циано-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты (получен в примере 1 на стадии (g), 120 мг, 0,300 ммоль) в 4 мл ТГФ при температуре -78°C в атмосфере Ar добавляли

изопропилмагний хлорид (165 мкл, 0,331 ммоль, 2,0М в ТГФ). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 мин, снова охлаждая до температуры  $-78^{\circ}\text{C}$ . К смеси добавляли трет-бутиллитий (530 мкл, 0,902 ммоль, 1,7М в пентане) и полученную смесь перемешивали при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин. Затем добавляли раствор тетрагидротиопиран-4-она (175 мг, 1,50 ммоль) в 1 мл ТГФ и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали на колонке в течение 0,5 часа в атмосфере Ar. Смесь обрабатывали 2 мл насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , затем 20 мл EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл) и сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Удаление растворителя при пониженном давлении с последующей флэш-хроматографией остатка на силикагеле (1-2% MeOH/DCM) давало 85,0 мг (65%) указанного в заголовке соединения в виде твердого продукта белого цвета.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 МГц):  $\delta$  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). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ , 437,2 (M+H), найдено 437,2.

### Пример 12

*[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-гидрокси-1,1-диоксогексагидро-1 $\lambda^6$ -тиопиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты*



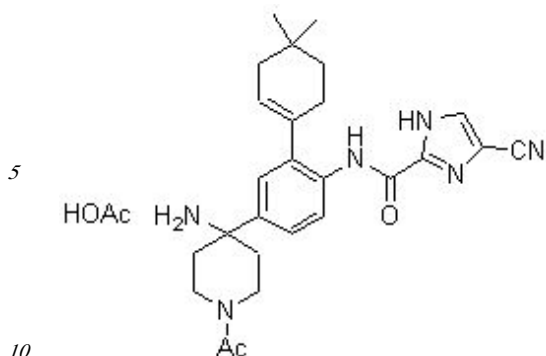
К раствору [2-циклогекс-1-енил-4-(2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил)фенил] амида 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (получен в примере 11, 45,0 мг, 0,103 ммоль) в 2 мл смеси 3:1 DCM/1,4-диоксан при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли раствор MCPBA (57,0 мг, 0,165 ммоль) в 2 мл смеси 3:1 DCM/1,4-диоксан.

Полученную смесь перемешивали при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 3 часов в атмосфере Ar. После нагревания до  $0^{\circ}\text{C}$  реакционную смесь обрабатывали 2 мл 15%-ного водного раствора  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , затем 2 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле смесью 1-2% MeOH/DCM с получением 28 мг (58%) указанного в заголовке соединения в виде твердого продукта белого цвета:

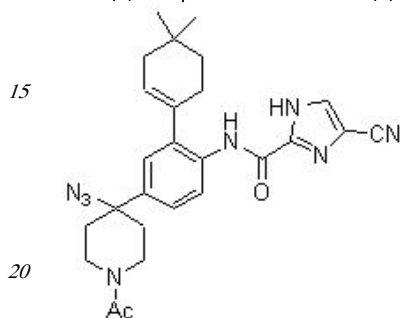
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 МГц):  $\delta$  8,26 (д, 1H,  $J=8,6$  Гц), 7,83 (с, 1H), 7,40 (дд, 1H,  $J=8,6, 2,3$  Гц), 7,31 (д, 1H,  $J=2,3$  Гц), 5,74 (м, 1H), 3,57 (тд, 2H,  $J=13,4, 3,0$  Гц), 2,95 (м, 2H), 2,60 (тд, 2H,  $J=14,4, 3,0$  Гц), 2,29 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 2,07 (м, 2H), 1,58 (т, 2H,  $J=6,3$  Гц), 1,08 (с, 6H). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ , 469,2 (M+H), найдено 469,1.

### Пример 13

*[4-(1-Ацетил-4-аминопиперидин-4-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил] амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты, соль уксусной кислоты*



**а) [4-(1-Ацетил-4-азидопиперидин-4-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты**



К смеси [4-(1-ацетил-4-гидроксипиперидин-4-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амида 4-циано-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты (получен в  
 25 примере 35, 40,0 мг, 0,0867 ммоль) и NaN<sub>3</sub> (56,3 мг, 0,0867 ммоль) в 2 мл DCM при температуре 0°С в атмосфере Ar добавляли ТФУ (100 мкл, 1,30 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 0°С в течение 0,5 час и при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере Ar. Обработанную 20 мл EtOAc смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), насыщенным соевым  
 30 раствором (5 мл) и сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Удаление растворителя при пониженном давлении и последующая флэш-хроматография остатка на силикагеле (1-3% MeOH/DCM) давали 40,0 мг (95%) указанного в заголовке соединения в виде твердого продукта белого цвета. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, 487,3 (M+H), найдено 487,0.

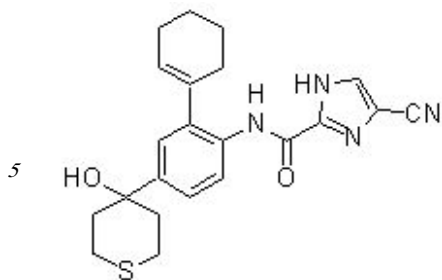
**б) [4-(1-Ацетил-4-аминопиперидин-4-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты, соль уксусной кислоты**

К смеси [4-(1-ацетил-4-азидопиперидин-4-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амида 4-циано-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты (полученного на  
 40 предыдущей стадии, 40,0 мг, 0,0822 ммоль) и цинка (54,0 мг, 0,822 ммоль) в 1,6 мл ТГФ добавляли уксусную кислоту (0,40 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере Ar. Твердый продукт удаляли фильтрованием на целите и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (10% MeOH/DCM) с получением 13  
 45 мг (30%) указанного в заголовке соединения в виде твердого продукта белого цвета.

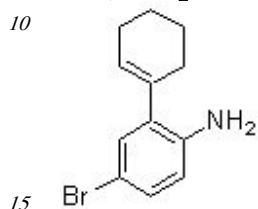
<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; 400 МГц): δ 8,33 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,91(с, 1H), 7,52 (дд, 1H, J=8,6, 2,3 Гц), 7,40 (с, 1H), 5,77 (м, 1H), 3,76-3,98 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 2,46 (м, 2H), 2,32 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 2,07 (м, 2H), 1,86-2,03 (м, 2H), 1,93 (с, 6H), 1,59 (т, 2H, J=6,1 Гц). Масс-  
 50 спектр (ESI-neg, m/z): Вычисл. для C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 459,3 (M-H), найдено 459,5.

**Пример 14**

**[2-Циклогекс-1-енил-4-(4-гидрокси тетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты**

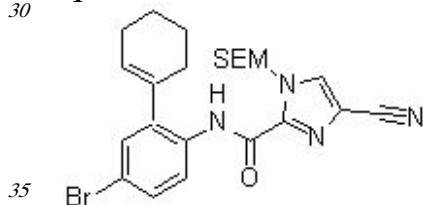


а) 4-Бром-2-циклогекс-1-енилфениламин



К смеси 4-бром-2-йодфениламина (2,00 г, 6,71 ммоль), 2-циклогекс-1-енил-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолана (1,40 г, 6,71 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (388 мг, 0,336 ммоль) в 40 мл 1,4-диоксана добавляли 2,0М водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (26,8 мл, 53,7 ммоль). После перемешивания при температуре 80°C в течение 5 часов в атмосфере Ar реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь обрабатывали EtOAc (100 мл), промывали H<sub>2</sub>O (3×30 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (10-20% EtOAc/гексан) с получением 1,47 г (87%) указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла коричневого цвета. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrN, 252,0 (M+H), найдено 252,0.

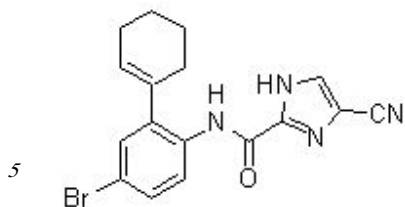
б) (4-Бром-2-циклогекс-1-енилфенил)амид 4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты



К смеси 4-бром-2-циклогекс-1-енилфениламина (полученного на предыдущей стадии, 1,23 г, 4,88 ммоль), 4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбоксилата калия (полученного в примере 1 на стадии (d), 1,49 г, 4,88 ммоль) и гексафторфосфата бромтрипирролидинофосфония (PyBrOP) (2,27 г, 4,88 ммоль) в 25 мл ДМФ добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIEA) (2,55 мл, 14,6 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов смесь обрабатывали 100 мл EtOAc и промывали H<sub>2</sub>O (2×30 мл), насыщенным солевым раствором (30 мл) и сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Органический растворитель упаривали и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (5-10% EtOAc/гексан) с получением 2,21 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде твердого продукта белого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>; 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-енилфенил)амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты



К раствору (4-бром-2-циклогекс-1-енилфенил)амида 4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (полученного на предыдущей стадии, 1,20 г, 2,39 ммоль) в 10 мл DCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) добавляли 0,30 мл EtOH, затем 5,0 мл ТФУ. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов смесь обрабатывали 20 мл н-пропанола и концентрировали в вакууме. Остаток растирали в DCM с получением 853 мг (96%) указанного в заголовке соединения в виде твердого продукта белого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>; 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). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>4</sub>O, 371,0 (M+H), найдено 371,0.

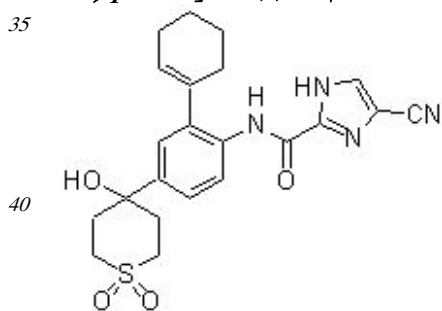
**d) [2-Циклогекс-1-енил-4-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

20 Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 11, используя (4-бром-2-циклогекс-1-енилфенил)амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (полученный на предыдущей стадии, 120 мг, 0,323 ммоль) и тетрагидропиран-4-он (188 мг, 1,62 ммоль). Хроматография на силикагеле (1-3% MeOH/DCM) давала указанное в заголовке соединение (82,3 мг, 62%) в виде твердого продукта белого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>; 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). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, 409,2 (M+H), найдено 409,1.

**Пример 15**

**[2-Циклогекс-1-енил-4-(4-гидрокси-1,1-диоксогексагидро-1λ<sup>6</sup>-тиопиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**



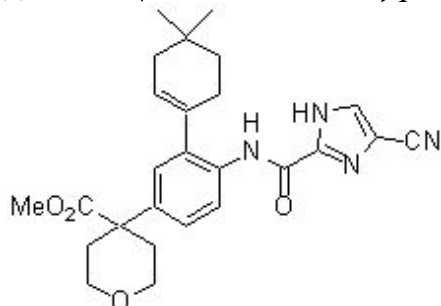
Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 12, используя [2-циклогекс-1-енил-4-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (полученный в примере 14 на стадии (d), 60,0 мг, 0,147 ммоль). Хроматография на силикагеле (10-40% EtOAc/DCM) давала указанное в заголовке соединение (25,7 мг, 40%) в виде твердого продукта белого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; 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),

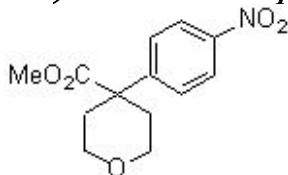
1,08 (с, 6H). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, 469,2 (M+H), найдено 469,1.

**Пример 16**

**Метилловый эфир 4-[4-[(4-циано-1H-имидазол-2-карбонил)амино]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты**



**а) Метилловый эфир 4-(4-нитрофенил)тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты**

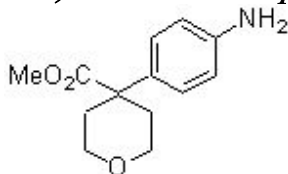


К раствору диизопропиламида лития (12,2 мл, 22,0 ммоль, 1,8 М) в 40 мл ТГФ при температуре -78°C по каплям добавляли метилловый эфир тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (2,88 г, 20,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 15 мин, нагревали до комнатной температуры.

Добавляли 1,3-диметил-тетрагидропиримидин-2-он (2,69 г, 22,0 ммоль). Реакционную смесь опять охлаждали до температуры -78 °С, медленно добавляли 1-фтор-4-нитробензол (3,10 г, 22,0 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа в атмосфере Ar. Реакционную смесь обрабатывали 30 мл насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали 80 мл EtOAc. Органический экстракт промывали H<sub>2</sub>O (50 мл), насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (5-20% EtOAc/гексан) с получением 1,61 г (30%) указанного в заголовке соединения в виде твердого продукта желтого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>; 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).

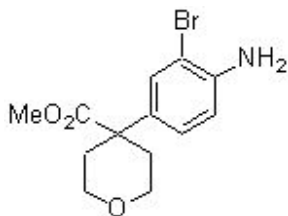
**б) Метилловый эфир 4-(4-аминофенил)тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты**



Смесь метилового эфира 4-(4-нитрофенил)тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (полученную на предыдущей стадии, 2,12 г, 8,00 ммоль) и 10% Pd/C (1,06 г, 50 мас.%) в 20 мл MeOH перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H<sub>2</sub> (под давлением из баллона) в течение 2 часов. Палладиевый катализатор удаляли фильтрованием на целите, и фильтрат концентрировали с получением 1,69 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде твердого продукта белого цвета. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>, 236,1 (M+H), найдено 236,2.

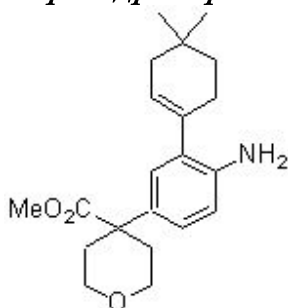
**с) Метилловый эфир 4-(4-амино-3-бромфенил)тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты**





10 К раствору метилового эфира 4-(4-аминофенил)тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (полученного на предыдущей стадии, 1,65 г, 7,01 ммоль) в 100 мл 1:1 DCM/CH<sub>3</sub>CN при температуре 0°C медленно добавляли N-бромсукцинимид (NBS) (1,25 г, 7,01 ммоль) в 25 мл смеси 1:1 DCM/CH<sub>3</sub>CN в атмосфере Ar. После перемешивания при температуре 0°C в течение 0,5 час, смесь обрабатывали 50 мл EtOAc и промывали H<sub>2</sub>O (2×30 мл) и насыщенным соевым раствором H<sub>2</sub>O (20 мл). Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (1-4% EtOAc/DCM) с получением 1,85 г (84%) указанного в заголовке соединения в виде твердого продукта белого цвета. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub>, 314,0 (M+H), найдено 314,2.

15 **d) Метилловый эфир 4-[4-амино-3-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты**



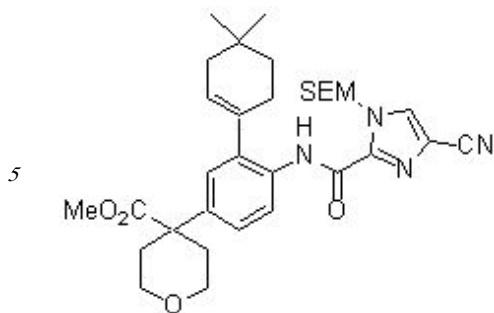
30 К смеси метилового эфира 4-(4-амино-3-бромфенил)тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (полученной на предыдущей стадии, 1,45 г, 4,61 ммоль), 4,4-диметилциклогексен-1-илбороновой кислоты (782 мг, 5,08 ммоль) и аддукта дихлор(1,1-бисдифенилфосфиноферроцен палладия (II) (Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>) дихлорметана (337 мг, 0,461 ммоль) в 40 мл ДМФ добавляли K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,91 г, 18,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 18 часов в атмосфере Ar. После охлаждения до комнатной температуры смесь обрабатывали 150 мл EtOAc, промывали H<sub>2</sub>O (3×30 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл). Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-2% EtOAc/DCM) с получением 1,14 г (72%) указанного в заголовке соединения в виде твердого продукта белого цвета. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>, 344,2 (M+H), найдено 344,4.

35 **e) Метилловый эфир 4-[4-{[4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбонил]амино}-3-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты**

40

45

50



10 Указанное в заголовке соединение получали способом конденсации, описанным в примере 1 на стадии (f), используя метиловый эфир 4-[4-амино-3-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (полученный на предыдущей стадии, 650 мг, 1,89 ммоль) и 4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбоксилат калия (полученный в

15 примере 1 на стадии (d), 636 мг, 2,08 ммоль). Хроматография на силикагеле (DCM) давала указанное в заголовке соединение (1,01 г, 90%) в виде бесцветного масла. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si, 593,3 (M+H), найдено 593,0.

20 **f) Метиловый эфир 4-[4-[(4-циано-1H-имидазол-2-карбонил)амино]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты**

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 1 на стадии (g), используя метиловый эфир 4-[4-{[4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбонил]амино}-3-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты

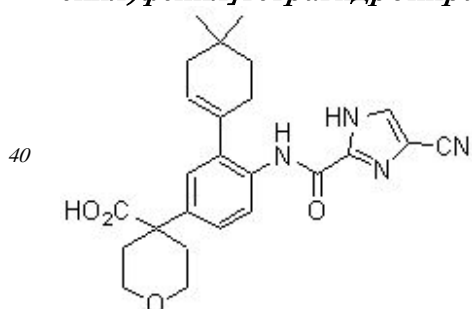
25 (полученный на предыдущей стадии, 550 мг, 0,927 ммоль). Указанное в заголовке соединение (411 мг, 96%) представляет собой твердый продукт белого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>; 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 (д, 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). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 463,2 (M+H), найдено 463,2.

30

**Пример 17**

35 **4-[4-[(4-Циано-1H-имидазол-2-карбонил)амино]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]тетрагидропиран-4-карбоновая кислота**



45 К раствору метилового эфира 4-[4-[(4-циано-1H-имидазол-2-карбонил)амино]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (полученного в примере 16 на стадии (f), 129 мг, 0,279 ммоль) в 2 мл смеси 1:1 ТГФ/МеОН добавляли 6N NaOH (400 мкл, 2,40 ммоль). После перемешивания при

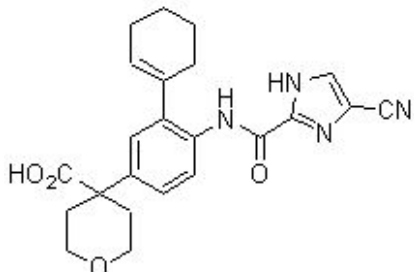
50 комнатной температуре в течение 2 часов смесь обрабатывали 10 мл H<sub>2</sub>O и промывали EtOAc (3×10 мл). Водный слой подкисляли до pH 5 с помощью 15% лимонной кислоты и экстрагировали смесью 10:1 EtOAc-МеОН (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме с

получением 119 мг (95%) указанного в заголовке соединения в виде твердого продукта белого цвета.

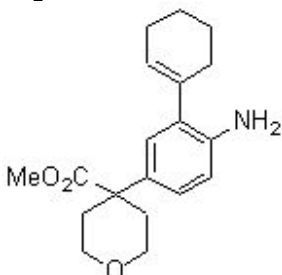
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 МГц):  $\delta$  8,20 (д, 1H,  $J=8,8$  Гц), 8,00 (с, 1H), 7,37 (дд, 1H,  $J=8,8$ , 2,3 Гц), 7,24 (д, 1H,  $J=2,3$  Гц), 5,75 (м, 1H), 3,91 (м, 2H), 3,61 (т, 2H,  $J=11,5$  Гц), 2,49 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,60 (т, 2H,  $J=6,1$  Гц), 1,09 (с, 6H). Масс-спектр (ESI,  $m/z$ ): Вычисл. для  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ , 449,2 (M+H), найдено 449,2.

**Пример 18**

**4-{4-[(4-Циано-1H-имидазол-2-карбонил)амино]-3-циклогекс-1-енил-фенил}тетрагидропиран-4-карбоновая кислота**



**а) Метилловый эфир 4-(4-амино-3-циклогекс-1-енил-фенил)тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты**



Указанное в заголовке соединение получали реакцией конденсации по Сузуки (Suzuki), описанной в примере 16 на стадии (d), используя метилловый эфир 4-(4-амино-3-бромфенил)тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (полученный в примере 16 на стадии (c), 380 мг, 1,21 ммоль) и 2-циклогекс-1-енил-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан (277 мг, 1,33 ммоль). Хроматография на силикагеле (0-2% EtOAc/DCM) давала указанное в заголовке соединение (268 мг, 70%) в виде твердого продукта белого цвета. Масс-спектр (ESI,  $m/z$ ): Вычисл. для  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ , 316,2 (M+H), найдено 316,2.

**б) Метилловый эфир 4-(4-{[4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбонил]амино}-3-циклогекс-1-енилфенил)тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты**

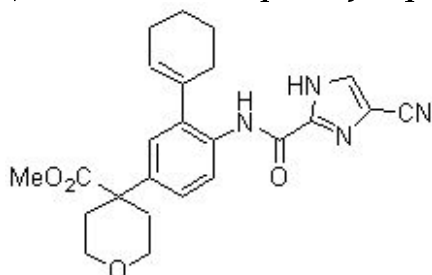


Указанное в заголовке соединение получали реакцией конденсации, описанной в примере 1 на стадии (f), используя метилловый эфир 4-(4-амино-3-циклогекс-1-енилфенил)тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (полученный на предыдущей стадии, 250 мг, 0,793 ммоль) и 4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-

имидазол-2-карбоксилат калия (полученный в примере 1 на стадии (d), 266 мг, 0,872 ммоль). Хроматография на силикагеле (20% EtOAc-гексан) давала указанное в заголовке соединение (348 мг, 78%) в виде бесцветного масла. Масс-спектр (ESI, m/z):

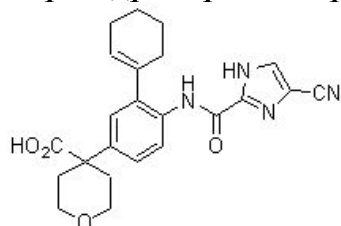
Вычисл. для  $C_{30}H_{40}N_4O_5Si$ , 565,3 (M+H), найдено 565,0.

**с) Метилвый эфир 4-{4-[(4-циано-1H-имидазол-2-карбонил)амино]-3-циклогекс-1-енилфенил}тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты**



Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 1 на стадии (g), используя метилвый эфир 4-(4-{[4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбонил]амино}-3-циклогекс-1-енилфенил)тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (полученный на предыдущей стадии, 339 мг, 0,600 ммоль). Указанное в заголовке соединение (249 мг, 95%) представляет собой твердый продукт бледно-желтого цвета. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для  $C_{24}H_{26}N_4O_4$ , 435,2 (M+H), найдено 435,2.

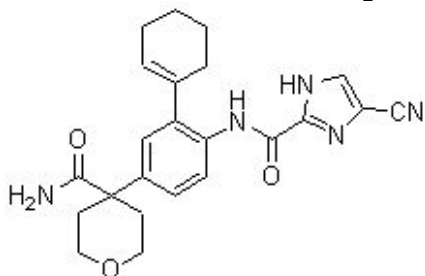
**d) 4-{4-[(4-Циано-1H-имидазол-2-карбонил)амино]-3-циклогекс-1-енилфенил}тетрагидропиран-4-карбоновая кислота**



Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 17, используя метилвый эфир 4-{4-[(4-циано-1H-имидазол-2-карбонил)амино]-3-циклогекс-1-енилфенил}тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (полученный на предыдущей стадии, 239 мг, 0,550 ммоль). Указанное в заголовке соединение (227 мг, 98%) представляет собой твердый продукт белого цвета.  $^1H$ -ЯМР ( $CD_3OD$ ; 400 МГц):  $\delta$  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). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для  $C_{23}H_{24}N_4O_4$ , 421,2 (M+H), найдено 421,1.

**Пример 19**

**[4-(4-Карбамоилтетрагидропиран-4-ил)-2-циклогекс-1-енил-фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**



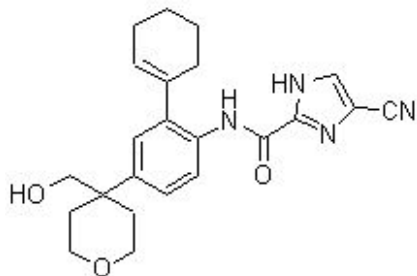
К раствору 4-{4-[(4-циано-1H-имидазол-2-карбонил)амино]-3-циклогекс-1-

енилфенил}тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (полученной в примере 18 на стадии (d), 14,5 мг, 0,0345 ммоль) в 1 мл ТГФ добавляли  $\text{ClCO}_2\text{Me}$  (3,6 мг, 0,038 ммоль). Смесь охлаждали до температуры  $0^\circ\text{C}$ , добавляли DIEA (18 мкл, 0,10 ммоль). После нагревания до комнатной температуры и перемешивания в течение 1 часа смесь опять охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли концентрированный гидроксид аммония (25 мкл, 0,37 ммоль) и полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь обрабатывали 30 мл EtOAc и промывали насыщенным солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматография на силикагеле (1-5 MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (4,7 мг, 32%) в виде твердого продукта белого цвета.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 МГц):  $\delta$  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). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$ , 420,2 (M+H), найдено 420,1.

#### Пример 20

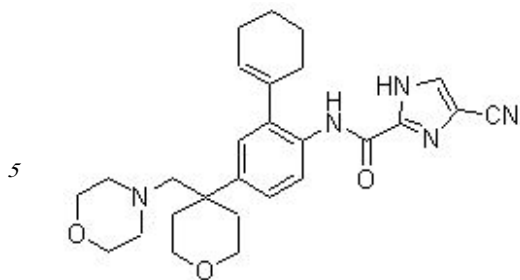
**[2-Циклогекс-1-енил-4-(4-гидроксиметилтетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**



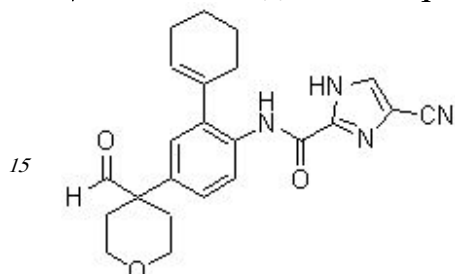
К смеси 4-{4-[(4-циано-1H-имидазол-2-карбонил)амино]-3-циклогекс-1-енилфенил}тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (полученной в примере 18 на стадии (d), 20,0 мг, 0,0476 ммоль) и триэтиламина ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) (7,3 мкл, 0,052 ммоль) в 1 мл ТГФ при температуре  $0^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  (3,6 мг, 0,038 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа и добавляли  $\text{NaBH}_4$  (5,4 мг, 0,14 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов смесь обрабатывали 30 мл EtOAc и 10 мл 10% лимонной кислоты. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). После высушивания над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрирования в вакууме остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (1-2% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, 70%) в виде твердого продукта белого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР (1:5  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ ; 400 МГц):  $\delta$  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). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ , 407,2 (M+H), найдено 407,1.

#### Пример 21

**[2-Циклогекс-1-енил-4-(4-морфолин-4-илметилтетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**



10 **а) [2-Циклогекс-1-енил-4-(4-формилтетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты**



20 Смесь [2-циклогекс-1-енил-4-(4-гидроксиметилтетрагидропиран-4-ил)фенил]амида 4-циано-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты (полученного в примере 20, 75,4 мг, 0,185 ммоль), перйодинана Десс-Мартина (157 мг, 0,369 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (155 мг, 1,85 ммоль) в 3 мл DCM перемешивали при температуре 0°С в течение 0,5 часов при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли 2

25 мл 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и полученную смесь энергично перемешивали в течение 5 мин. Смесь обрабатывали 20 мл H<sub>2</sub>O и экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), H<sub>2</sub>O (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). После высушивания над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрирования в вакууме остаток очищали с помощью хроматография на

30 силикагеле (10-20% EtOAc/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 60%) в виде твердого продукта белого цвета. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 405,2 (M+H), найдено 405,1.

35 **б) [2-Циклогекс-1-енил-4-(4-морфолин-4-илметилтетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты**

Смесь [2-циклогекс-1-енил-4-(4-формил-тетрагидропиран-4-ил)фенил]амида 4-циано-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты (полученного на предыдущей стадии, 30,5 мг, 0,0754 ммоль), морфолина (14 мкл, 0,15 ммоль) и боргидрида натрия (6,0 мг, 0,16 ммоль) в 2 мл смеси 1:1 DCM/ТГФ перемешивали при комнатной температуре в

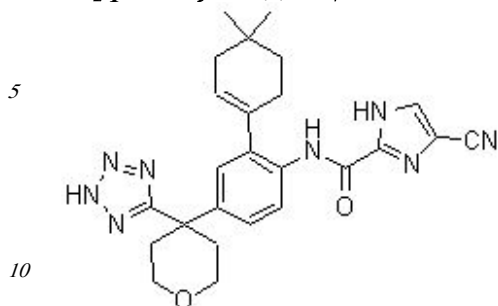
40 течение 3 часов. Затем смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали H<sub>2</sub>O (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). После высушивания над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрирования в вакууме остаток очищали с

45 помощью хроматография на силикагеле (10-30% EtOAc/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 77%) в виде твердого продукта белого цвета.

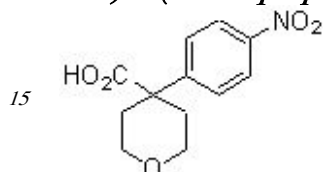
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>; 400 МГц): δ 12,61 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 8,31 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,76 (с, 1H), 7,28 (дд, 1H, J=8,6, 2,3 Гц), 7,17 (д, 1H, J=2,3 Гц), 5,86 (м, 1H), 3,79 (м, 2H), 3,59 (м, 2H), 3,53 (м, 4H), 2,45 (с, 2H), 2,29 (м, 4H), 2,13-2,21 (м, 6H), 1,77-1,98 (м, 6H). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 476,3 (M+H), найдено 476,2.

**Пример 22**

***{2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-[4-(2Н-тетразол-5-ил)тетрагидропиран-4-ил]фенил}амид 4-циано-1Н-имидазол-2-карбоновой кислоты***



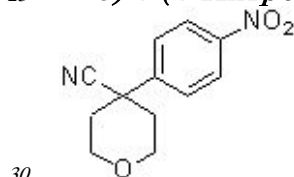
***а) 4-(4-Нитрофенил)тетрагидропиран-4-карбоновая кислота***



Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 17, используя метиловый эфир 4-(4-нитрофенил)тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (полученный в примере 16 на стадии (а), 531 мг, 2,00 ммоль) с получением 465 мг (92%) твердого продукта белого цвета.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 МГц):  $\delta$  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).

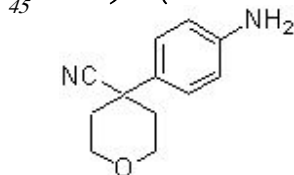
***б) 4-(4-Нитрофенил)тетрагидропиран-4-карбонитрил***



К смеси 4-(4-нитрофенил)тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (полученной на предыдущей стадии, 251 мг, 1,00 ммоль) и сульфонида (115 мг, 1,20 ммоль) в 1 мл сульфолана добавляли тионилхлорид (80 мкл, 1,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 120°C в течение 16 часов. После охлаждения до 0°C смесь нейтрализовали до pH 7 с помощью 1Н раствора NaOH и обрабатывали 30 мл EtOAc. Органический слой отделяли и промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (2×10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл). После высушивания над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрирования в вакууме остаток очищали с помощью хроматография на силикагеле (3:7 гексан/DCM), получая указанное в заголовке соединения (223 мг, 96%) в виде твердого продукта бледно-желтого цвета.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 МГц):  $\delta$  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).

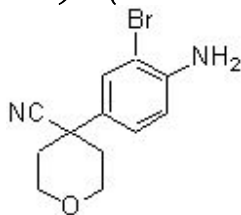
***с) 4-(4-Аминофенил)тетрагидропиран-4-карбонитрил***



Смесь 4-(4-нитрофенил)тетрагидропиран-4-карбонитрила (полученного на предыдущей стадии, 223 мг, 0,960 ммоль) и 10%-ного Pd/C (112 мг, 50 мас.%) в 10 мл MeOH перемешивали при комнатной температуре в атмосфере  $\text{H}_2$  (под давлением

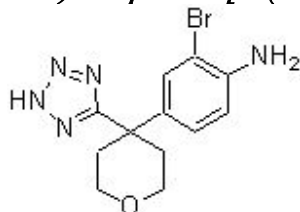
из баллона) в течение 1 часа. Палладиевый катализатор удаляли фильтрованием на целите и фильтрат концентрировали с получением 195 мг (100%) указанного в заголовке соединения в виде твердого продукта бледно желтого цвета. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O, 203,1 (M+H), найдено 203,2.

**d) 4-(4-Амино-3-бромфенил)тетрагидропиран-4-карбонитрил**



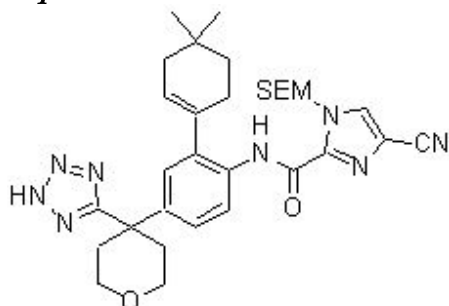
Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 16 на стадии (с), используя 4-(4-аминофенил)тетрагидропиран-4-карбонитрил (полученный на предыдущей стадии, 195 мг, 0,964 ммоль). Хроматография на силикагеле (20% EtOAc/гексан) давала указанное в заголовке соединение (166 мг, 61%) в виде твердого продукта белого цвета. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O, 281,0 (M+H), найдено 281,2.

**e) 2-Бром-4-[4-(2H-тетразол-5-ил)тетрагидропиран-4-ил]фениламин**



Смесь 4-(4-амино-3-бромфенил)тетрагидропиран-4-карбонитрила (полученного на предыдущей стадии, 141 мг, 0,500 ммоль), триметилсилилазида (133 мкл, 1,00 ммоль) и фторида тетрабутиламмония (65 мг, 0,25 ммоль) перемешивали при температуре 120°C в течение 18 часов в атмосфере Ar. После охлаждения до комнатной температуры смесь обрабатывали 30 мл EtOAc и промывали H<sub>2</sub>O (2×10 мл), 15%-ным водным раствором лимонной кислоты (3×10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл). После высушивания над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> органический слой концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (147 мг, 91%) в виде твердого продукта бледно-желтого цвета. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>5</sub>O, 324,0 (M+H), найдено 324,1.

**f) {2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-[4-(2H-тетразол-5-ил)тетрагидропиран-4-ил]фенил}амид 4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**



К смеси 2-бром-4-[4-(2H-тетразол-5-ил)тетрагидропиран-4-ил]фениламина (70,0 мг, 0,216 ммоль), 4,4-диметилциклогексен-1-илбороновой кислоты (36,6 мг, 0,238 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (25,0 мг, 0,0216 ммоль) в 2 мл 1,4-диоксана добавляли 2,0M водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,85 мл, 1,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при



температуре 80°C в течение 2 часов в атмосфере Ar. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали H<sub>2</sub>O (20 мл) и промывали EtOAc (2×10 мл). Водную смесь нейтрализовали до pH 6 с помощью 15%-ного водного раствора лимонной кислоты и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением 76 мг сырого продукта 2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-4-[4-(2H-тетразол-5-ил)тетрагидропиран-4-ил]фениламина в виде масла коричневого цвета. Продукт немедленно использовали в следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

К сырому продукту 2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-4-[4-(2H-тетразол-5-ил)тетрагидропиран-4-ил]фениламина (76 мг, прибл. 0,22 ммоль) в 2,5 мл ДМФ добавляли 4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбоксилат калия (полученный в примере 1 на стадии (d), 72 мг, 0,24 ммоль), PyBrop (110 мг, 0,236 ммоль) и DIEA (112 мкл, 0,645 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов смесь обрабатывали 20 мл H<sub>2</sub>O и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали H<sub>2</sub>O (2×10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). После высушивания над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрирования в вакууме остаток очищали с помощью хроматография на силикагеле (1-3 MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 42% за 2 стадии) в виде твердого продукта бледно-коричневого цвета. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>Si, 603,3 (M+H), найдено 602,9.

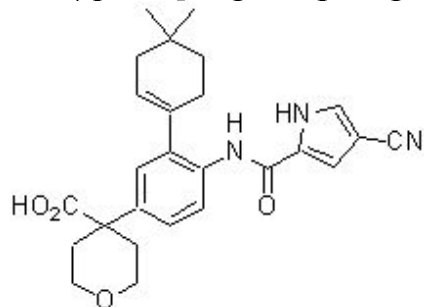
**g) {2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-[4-(2H-тетразол-5-ил)тетрагидропиран-4-ил]фенил}амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 11 на стадии (g), используя {2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-4-[4-(2H-тетразол-5-ил)тетрагидропиран-4-ил]фенил}амид 4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (полученный на предыдущей стадии, 51,2 мг, 0,0850 ммоль). Хроматография на силикагеле (1-4% MeOH/DCM) давала указанное в заголовке соединение (17 мг, 43%) в виде твердого продукта белого цвета.

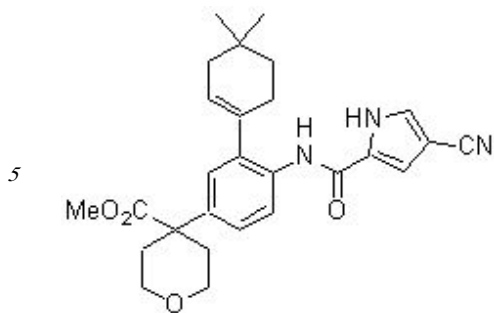
<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; 400 МГц): δ 8,26 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,90 (с, 1H), 7,22 (дд, 1H, J=8,6, 2,3 Гц), 7,12 (д, 1H, J=2,3 Гц), 5,73 (м, 1H), 3,95 (м, 2H), 3,54 (м, 2H), 2,70 (м, 2H), 2,42 (м, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 1,58 (т, 2H, J=6,3 Гц), 1,09 (с, 6H). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, 473,2 (M+H), найдено 473,2.

### Пример 23

**4-[4-[(4-Циано-1H-пиррол-2-карбонил)амино]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]тетрагидропиран-4-карбоновая кислота**



**а) Метилловый эфир 4-[4-[(4-циано-1H-пиррол-2-карбонил)амино]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты**



10 Раствор метилового эфира 4-[4-амино-3-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (получен в примере 16 на стадии (d), 68,7 мг, 0,200 ммоль), 4-циано-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (*Canadian J. Chem.* 59, 2673 (1981), 40,8 мг, 0,300 ммоль), гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDCI) (57,5 мг, 0,300 ммоль), гидроксibenзотриазола (HOBT) (40,5

15 мг, 0,300 ммоль) и DIEA (105 мкл, 0,600 ммоль) в 2,5 мл ДМФ перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере Ar. Полученную смесь обрабатывали H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали H<sub>2</sub>O (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10

20 мл). После высушивания над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрирования в вакууме остаток очищали с помощью хроматография на силикагеле (10-20% EtOAc/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (46 мг, 50%) в виде твердого продукта белого цвета. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 462,2 (M+H), найдено 462,2.

25 ***b) 4-[4-[(4-Циано-1H-пиррол-2-карбонил)амино]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]тетрагидропиран-4-карбоновая кислота***

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 17, используя метиловый эфир 4-[4-[(4-циано-1H-пиррол-2-карбонил)амино]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты

30 (полученный на предыдущей стадии, 28,0 мг, 0,0607 ммоль). Указанное в заголовке соединение (11,1 мг, 41%) представляет собой твердый продукт белого цвета.

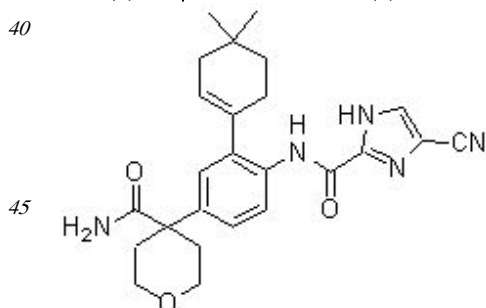
<sup>1</sup>H-ЯМР (1:1 CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD; 400 МГц): δ 7,65 (д, 1H, J=8,6 Гц), 7,51 (д, 1H, J=1,5 Гц), 7,36 (дд, 1H, J=8,6, 2,3 Гц), 7,26 (д, 1H, J=2,3 Гц), 7,04 (с, 1H), 5,69 (м, 1H), 3,94 (м, 2H), 3,65 (м, 2H), 2,53 (м, 2H), 2,29 (м, 2H), 1,91-2,01 (м, 4H), 1,50 (т, 2H, J=6,3 Гц), 0,98 (с, 6H). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 448,2 (M+H), найдено 448,2.

35

***Пример 24***

***4-[(4-Карбамоил-тетрагидропиран-4-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты***

40



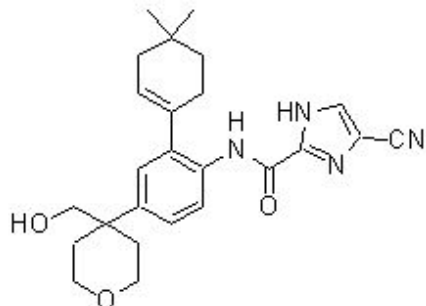
Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 19, используя 4-[4-[(4-циано-1H-имидазол-2-карбонил)амино]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]тетрагидропиран-4-карбоновую кислоту (полученную в примере 17, 13,0

50 мг, 0,0290 ммоль). Хроматография на силикагеле (5% MeOH/DCM) давала указанное в заголовке соединение (4,0 мг, 31%) в виде твердого продукта белого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; 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). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 448,2 (M+H), найдено 448,2.

**Пример 25**

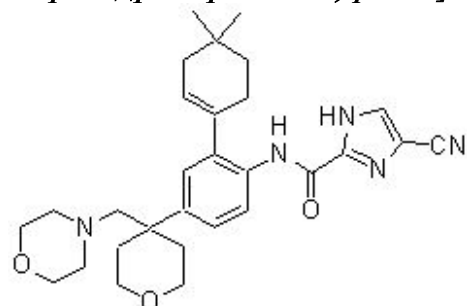
**[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-гидроксиметил-тетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**



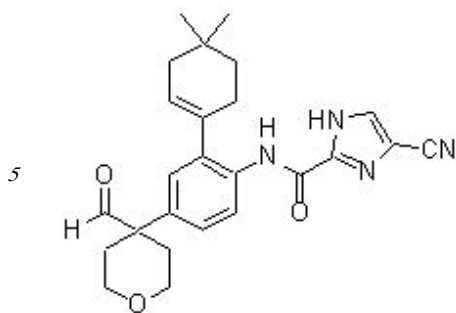
К смеси метилового эфира 4-[4-[(4-циано-1H-пиррол-2-карбонил)амино]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (полученного в примере 16 на стадии (f), 300 мг, 0,649 ммоль) и NaBH<sub>4</sub> (123 мг, 3,24 ммоль) в 10 мл трет-БуОН при температуре 80°C добавляли MeOH (1,30 мл) в течение 20 мин. Полученную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 32 часов в атмосфере Ar. После охлаждения до комнатной температуры смесь обрабатывали 15%-ным водным раствором лимонной кислоты до значения pH, равного 5. Смесь затем обрабатывали 30 мл H<sub>2</sub>O и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали H<sub>2</sub>O (20 мл), насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле смесью 2-3% MeOH/DCM с получением 107 мг (38%) указанного в заголовке соединения в виде твердого продукта белого цвета: 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). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 435,2 (M+H), найдено 435,1.

**Пример 26**

**[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-морфолин-4-илметил-тетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**



**а) [2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-формил-тетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**



10 Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 21 на стадии (а), используя [2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-гидрокси-метилтетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбонической кислоты (полученный в примере 25, 40,0 мг, 0,0921 ммоль) и периодиан Десс-Мартина (80,5 мг, 0,184 ммоль). Указанное в заголовке соединение (40 мг, 100%)  
 15 получали в виде твердого продукта белого цвета и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 433,2 (M+H), найдено 433,4.

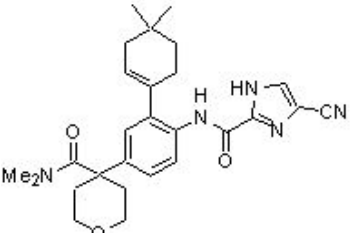
**в) [2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-морфолин-4-илметилтетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбонической кислоты**

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 21 на стадии (b), используя [2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-формилтетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбонической  
 25 кислоты (получен на предыдущей стадии, 40,0 мг, 0,0921 ммоль), морфолин (13 мкл, 0,14 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (5,2 мг, 0,14 ммоль). Хроматография на силикагеле (10-20% EtOAc/DCM, затем 1-2% MeOH/DCM) давала указанное в заголовке соединение (20 мг, 43%) в виде твердого продукта белого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>; 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). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 504,3 (M+H), найдено 504,3.

35 Следующие соединения были получены в соответствии со способами, описанными в примерах:

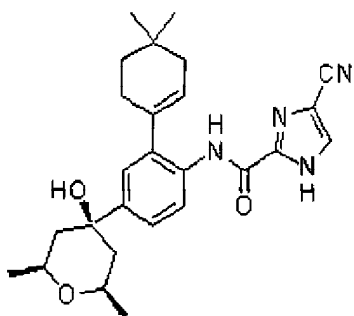
Пример No.	Название	Структура	Ссылка на способ	Масс-спектр
40 27	[2-Циклогекс-1-енил-4-(4-гидрокси-тетра-гидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбонической кислоты		Пример 14, стадия (d)	(ESI, m/z) Вычисл. для C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> , 393,2 (M+H), найдено 393,1.
45 28	[2-Циклогекс-1-енил-4-(4-диметилкарбамоил-тетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбонической кислоты		Пример 19	(ESI, m/z) Вычисл. для C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> , 448,2 (M+H), найдено 448,2.

5 29	4-Циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты [4-(4-диметил-карбамоилтетрагидропиран-4-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]-амид		Пример 24	(ESI, m/z) Вычисл. для $C_{27}H_{33}N_5O_3$ , 476,3 (M+H), найдено 476,2.
---------	--	--	-----------	---

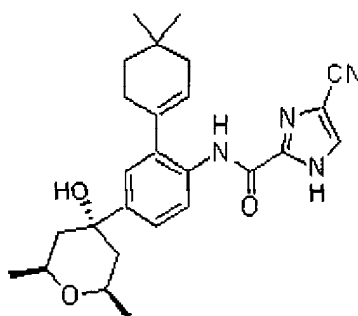
## 10 Примеры 30 и 31

[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-(цис-4-гидрокси-цис-2,6-диметилтетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты и [2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-4-(транс-4-гидрокси-цис-2,6-диметилтетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой

15 кислоты



30



31

Указанные в заголовке соединения получали способом, описанным в примере 1 на

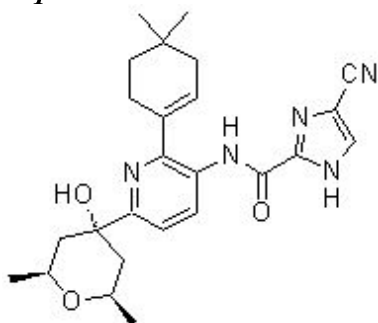
30 стадии (h), используя [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (получен в примере 1 (стадия g)) и цис-2,6-диметилтетрагидропиран-4-он (Monatshefte fuer Chemie, 136(7), 1197-1203, (2005)).

31: Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для  $C_{26}H_{32}N_4O_3$ , 449,2 (M+H), найдено 449,2.

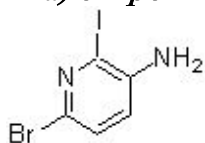
32: Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для  $C_{26}H_{32}N_4O_3$ , 449,2 (M+H), найдено 449,2.

35 **Пример 32**

[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-6-(4-гидрокси-цис-2,6-диметилтетрагидропиран-4-ил)пиридин-3-ил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты



а) 6-Бром-2-йодпиридин-3-иламин



К перемешиваемому раствору 6-бромпиридин-3-иламина (10,2 г, 0,0580 моль) и

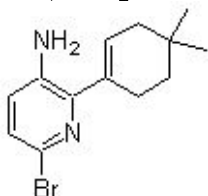
Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (18,1 г, 0,0580 моль) в EtOH (150 мл) добавляли I<sub>2</sub> (7,59 г, 0,0580 моль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. В это время добавляли гексан (200 мл) и полученную смесь фильтровали через целит.

Растворитель удаляли под вакуумом, растворяли в CHCl<sub>3</sub> (200 мл), промывали насыщенным водным Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100 мл), водой (1×100 мл) и сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).

Растворитель концентрировали в вакууме и остаток растворяли в горячем EtOAc (100 мл), фильтровали и обрабатывали гексаном (100 мл). Фильтрация давала 11,2 г (65%) 6-бром-2-йодпиридин-3-иламина в виде белого кристаллического вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>; 400 МГц): δ 7,10 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,74 (д, 1H, J=8,2 Гц), 4,06 (ушир. с, 2H).

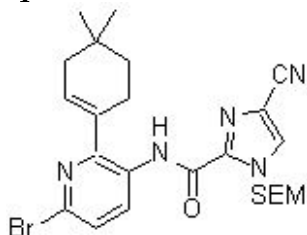
**b) 6-Бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)пиридин-3-иламин**



Раствор 6-бром-2-йодпиридин-3-иламина (получен на предыдущей стадии, 1,00 г, 3,35 ммоль) в толуоле (27 мл) и EtOH (13,5 мл) обрабатывали 2,0М водным Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,4 мл, 26,8 ммоль) и 4,4-диметилциклогекс-1-енилбороновой кислотой (567 мг, 3,68 ммоль). Смесь дегазировали путем ультразвукового облучения, помещали в атмосферу Ar, обрабатывали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (271 мг, 0,234 ммоль) и нагревали до температуры 80°C в течение 5 часов. Охлажденную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (2×50 мл). Объединенные водные слои экстрагировали EtOAc (1×100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле остатка на колонке Varian MegaBond Elut 50-г с помощью 10% EtOAc-гексан давала 668 мг (71%) 6-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)пиридин-3-иламина в виде твердого продукта рыжеватого-коричневого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>; 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).

**c) [6-Бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)пиридин-3-ил]амид 4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

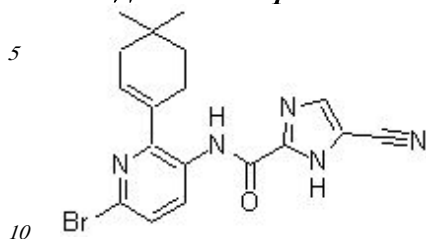


Указанное в заголовке соединение получали из 6-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)пиридин-3-иламина (получен на предыдущей стадии, 60 мг, 0,21 ммоль), 4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбоксилата калия (получен в примере 1 на стадии d, 91,0 мг, 0,290 ммоль), PyBrop (157 мг, 0,330 ммоль) и DIEA (91,0 мкл, 0,520 ммоль) в соответствии со способом, описанным в примере 1 на стадии (f) (84 мг, 78%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>; 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).

**d) [6-Бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)пиридин-3-ил]амид 5-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**



15

Указанное в заголовке соединение получали из [6-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)пиридин-3-ил]амида 4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (полученного на предыдущей стадии) в соответствии со

способом, описанным в примере 1 на стадии (g).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ; 400 МГц):  $\delta$  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). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{O}$ , 400,1 (M+H), найдено 400,0.

20

**e) [2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-6-(4-гидрокси-цис-2,6-диметилтетрагидропиран-4-ил)пиридин-3-ил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

25

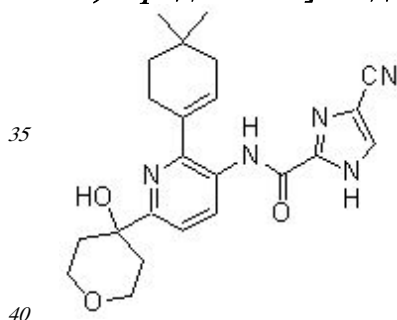
Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 1 на стадии (h), используя [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)пиридин-3-ил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (получен на предыдущей стадии) и цис-2,6-диметилтетрагидропиран-4-он (*Monatshefte fuer Chemie*, 136(7), 1197-1203, (2005)).

Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$ , 450,2 (M+H), найдено 450,2.

**Пример 33**

30

**[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-6-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)пиридин-3-ил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**



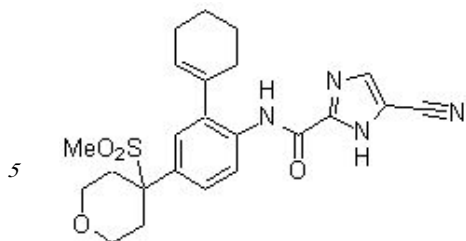
45

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 1 на стадии (h), используя [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)пиридин-3-ил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (получен в примере 32 стадии (d)) и тетрагидропиран-4-он. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ , 422,2 (M+H), найдено 422,2.

**Пример 34**

50

**[2-Циклогекс-1-енил-4-(4-метансульфонилтетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 5-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**



10 К смеси [2-циклогекс-1-енил-4-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)фенил]амида 5-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (получена в примере 27, 75 мг, 0,19 ммоль) и метилсульфината натрия (195 мг, 1,90 ммоль) в 4 мл метанола добавляли 0,28 мл (3,80 ммоль) ТФУ. Смесь перемешивали в течение ночи при температуре 70°C, а затем концентрировали в вакууме. Сырой остаток распределяли в EtOAc (20 мл) и насыщенном водном NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали

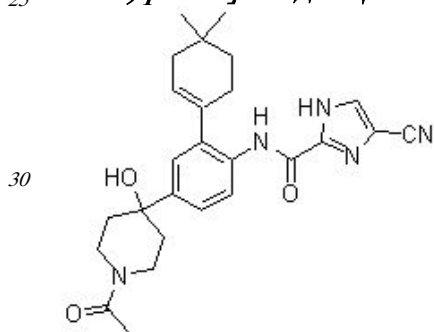
15 препаративной ТСХ на силикагеле (20%

этилацетат-гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного коричневого масла (18 мг, 21%).

20 <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>; 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).

**Пример 35**

25 **[4-(1-Ацетил-4-гидроксипиперидин-4-ил)-2-(4,4-диметилцикло-гекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**



35 Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 11, используя [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (получен в примере 1 на стадии (g), 80,0 мг, 0,200 ммоль) и 1-ацетилпиперидин-4-он (123 мкл, 1,00 ммоль). Хроматография на силикагеле (2-5% MeOH/DCM) давала указанное в заголовке соединение (59,1 мг, 64%) в виде бесцветного масла.

40

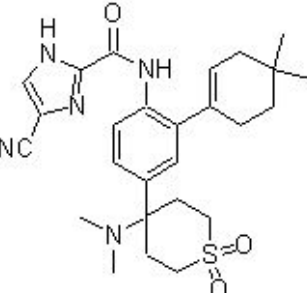
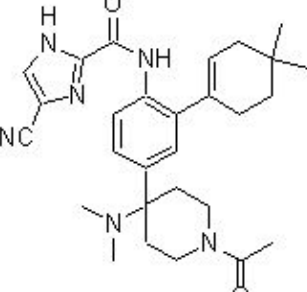
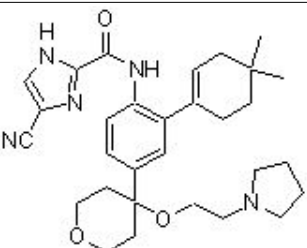
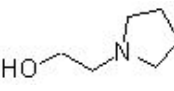
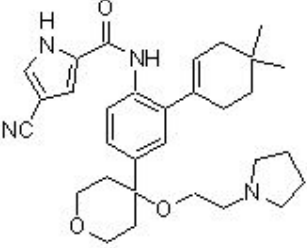
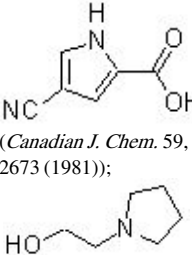
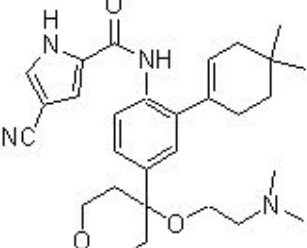
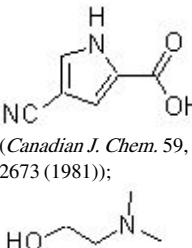
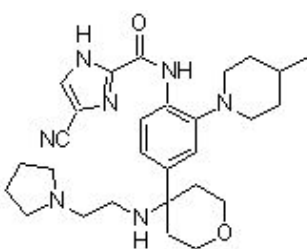
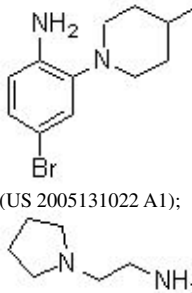
45 <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; 400 МГц): δ 8,18 (д, 1H, J=8,6 Гц), 8,00 (с, 1H), 7,39 (дд, 1H, J=8,6, 2,3 Гц), 7,35 (д, 1H, J=2,3 Гц), 5,74 (м, 1H), 4,45 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 3,11 (м, 1H), 2,28-2,35 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,91-2,10 (м, 4H), 1,76 (м, 2H), 1,59 (т, 2H, J=6,3 Гц), 1,09 (с, 6H). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 462,2 (M+H), найдено 462,0.

50 Следующие примеры были получены в соответствии со способами, описанными в предшествующих примерах, с использованием соответствующих реагентов, как показано в таблице далее.

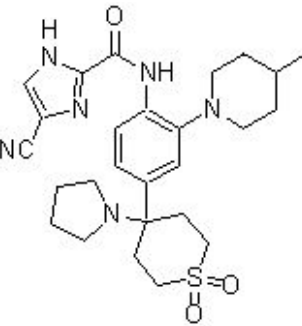
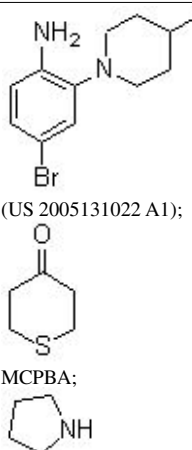
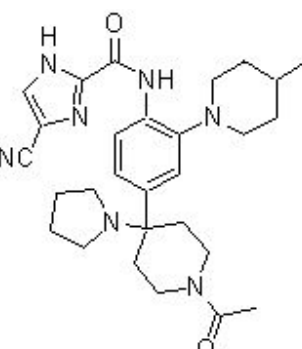
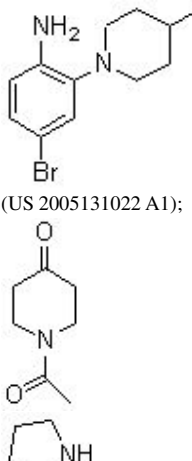
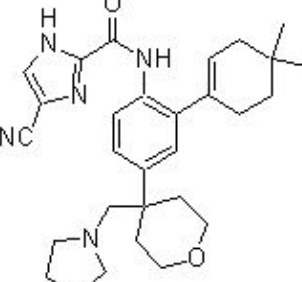

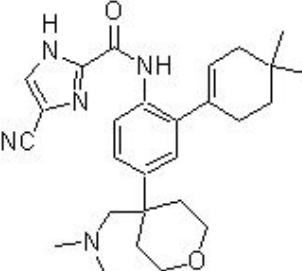
Пример No.	Название	Структура	Ссылка на способ	Реагенты
------------	----------	-----------	------------------	----------



5	36	{2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-[4-(2-пирролидин-1-илэтиламино)тетра-гидропиран-4-ил]фенил}амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты		Пример 4	
10	37	[4-[4-(2-Ацетил-аминоэтиламино)-тетрагидропиран-4-ил]-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты		Пример 4	
15					
20	38	{4-[4-(2-Ацетиламино-этиламино)тетра-гидропиран-4-ил]-2-циклогекс-1-енил-фенил}амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты		Пример 4	
25	39	{2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-[4-(2-метоксиэтиламино)-тетрагидропиран-4-ил]фенил}амид 4-циано-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты		Пример 1, стадии (f), (h); Пример 4	
30					
35	40	[4-[4-(4-Ацетил-пиперазин-1-ил)тетрагидропиран-4-ил]-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты		Пример 4	
40					
45	41	[4-(4-Амино-1,1-диоксогексагидро-1λ <sup>6</sup> -тиопиран-4-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты		Пример 12; Пример 4	NH <sub>4</sub> OH
50					

<p>5</p> <p>42</p>	<p>[4-(4-Диметил-амино-1,1-диоксогексагидро-1λ<sup>6</sup>-тиопиран-4-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</p>		<p>Пример 12; Пример 4</p>	<p>HNMe<sub>2</sub></p>
<p>10</p> <p>43</p> <p>15</p>	<p>[4-(1-Ацетил-4-диметиламино-пиперидин-4-ил)-2-(4,4-диметилцикло-гекс-1-енил)-фенил] амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</p>		<p>Пример 35; Пример 4</p>	<p>HNMe<sub>2</sub></p>
<p>20</p> <p>44</p> <p>25</p>	<p>{2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-[4-(2-пирролидин-1-илэтокси)тетрагидропиран-4-ил]фенил}амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</p>		<p>Пример 2</p>	
<p>30</p> <p>45</p> <p>35</p>	<p>{2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-[4-(2-пирролидин-1-илэтокси)тетрагидропиран-4-ил]фенил}амид 4-циано-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты</p>		<p>Пример 1, стадии (f), (h); Пример 2</p>	 <p>(Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981));</p>
<p>40</p> <p>46</p>	<p>[4-[4-(2-Диметиламино-этокси)тетра-гидропиран-4-ил]-2-(4,4-диметил-циклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты</p>		<p>Пример 1, стадии (f), (h); Пример 2</p>	 <p>(Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981));</p>
<p>45</p> <p>47</p> <p>50</p>	<p>{2-(4-Метил-пиперидин-1-ил)-4-[4-(2-пирролидин-1-илэтиламино)-тетрагидропиран-4-ил]фенил} амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</p>		<p>Пример 1, стадии (f)-(h); Пример 4</p>	 <p>(US 2005131022 A1);</p>

5	48	<i>[4-[4-(2-Диметиламино-этиламино)тетра-гидропиран-4-ил]-2-(4-метил-пиперидин-1-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i>		Пример 1, стадии (f)-(h); Пример 4	 (US 2005131022 A1); 
10	49	<i>[4-[4-(2-Диметиламино-этокси)тетрагидро-пиран-4-ил]-2-(4-метилпиперидин-1-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i>		Пример 1, стадии (f)-(h); Пример 2	 (US 2005131022 A1); 
20	50	<i>{2-(4-Метил-пиперидин-1-ил)-4-[4-(2-пирролидин-1-илэтокси)тетра-гидропиран-4-ил]фенил}амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i>		Пример 1, стадии (f)-(h); Пример 2	 (US 2005131022 A1); 
30	51	<i>[4-(4-Амино-тетрагидропиран-4-ил)-2-(4-метилпиперидин-1-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i>		Пример 1, Стадии (f)-(h); Пример 4	 (US 2005131022 A1); NH <sub>4</sub> OH
35	52	<i>[4-(4-Диметил-амино-тетрагидро-пиран-4-ил)-2-(4-метилпиперидин-1-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i>		Пример 1, Стадии (f)-(h); Пример 4	 (US 2005131022 A1); HNMe <sub>2</sub>
45	53	<i>[2-(4-Метил-пиперидин-1-ил)-4-(4-пирролидин-1-ил)тетрагидро-пиран-4-ил]фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i>		Пример 1, Стадии (f)-(h); Пример 4	 (US 2005131022 A1); 

<p>5</p> <p>54</p>	<p><i>[4-(1,1-Диоксо-4-пирролидин-1-ил-гексагидро-1<math>\Lambda^6</math>-тиопиран-4-ил)-2-(4-метилпиперидин-1-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i></p>		<p>Пример 1, Стадии (f)-(h); Пример 12 Пример 4</p>	 <p>(US 2005131022 A1); MCPBA; NH</p>
<p>15</p> <p>20</p> <p>55</p> <p>25</p>	<p><i>[4-(1-Ацетил-4-пирролидин-1-ил-пиперидин-4-ил)-2-(4-метилпиперидин-1-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i></p>		<p>Пример 1, Стадии (f)-(h); Пример 4</p>	 <p>(US 2005131022 A1); NH</p>
<p>30</p> <p>56</p> <p>35</p>	<p><i>[2-(4,4-Диметил-циклогекс-1-енил)-4-(4-пирролидин-1-илметилтетрагидро-пиран-4-ил)фенил]-амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i></p>		<p>Пример 26, стадия (b)</p>	 <p>NH</p>
<p>40</p> <p>57</p> <p>45</p>	<p><i>[4-(4-Диметил-аминометилтетрагидропиран-4-ил)-2-(4,4-диметил-циклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i></p>		<p>Пример 26, стадия (b)</p>	<p>HNMe<sub>2</sub></p>

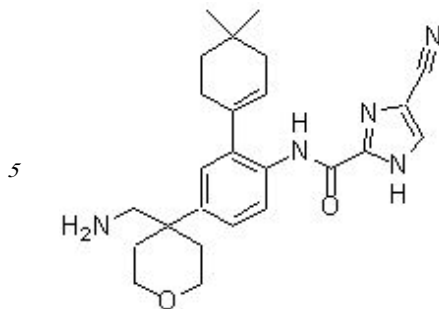
5	58	[4-(4-Диметил-аминометил-1,1-диоксогексагидро-1λ <sup>6</sup> -тиопиран-4-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты		Пример 16; стадия (а); Пример 12; Пример 16, Стадии (b)-(f); Пример 25; Пример 26, стадии (a)-(b)		(Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 47(1-2), 157-64 (1990)); MCPBA; HNMe <sub>2</sub>
10	59	[2-(4,4-Диметил-циклогекс-1-енил)-4-(4-гидрокси-2,6-диметилтетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты		Прим. 1, стадия (h)		<i>Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, Sbornik, No. 2 (Kislorod-soderzhashchie Geterotsikly)</i> , 174-80, (1970)
20	60	[2-(4,4-Диметил-циклогекс-1-енил)-4-(4-гидрокси-2,6-диметил-1,1-диоксогексагидро-1λ <sup>6</sup> -тиопиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты		Прим. 1, стадия (h)		<i>Journal of the American Chemical Society</i> , 97(13), 3666-72, (1975).
25	61	[2-(4,4-Диметил-циклогекс-1-енил)-4-(3-гидрокси-8,8-диоксо-8λ <sup>6</sup> -триабицикло[3,2,1]окт-3-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты		Прим. 1, стадия (h)		<i>Hetero-cycles 13</i> (Spec. Issue), 293-6, (1979),
30	62	[2-(4,4-Диметил-циклогекс-1-енил)-4-(3-гидрокси-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты		Прим. 1, стадия (h)		

50

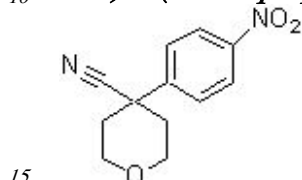
5	63	[2-(4,4-Диметил-циклогекс-1-енил)-4-(4-гидрокси-1,2,6-триметилпиперидин-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты		Прим. 1, стадия (h)	 <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 15 337-42, (1950)
10	64	[2-(4,4-Диметил-циклогекс-1-енил)-4-(4-гидрокси-1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты		Прим. 1, стадия (h)	 EP 729947
20	65	{2-(4,4-Диметил-циклогекс-1-енил)-4-[4-(2-метокси-этиламино)-2,6-диметил-1,1-диоксогексагидро-1λ <sup>6</sup> -тиопиран-4-ил]фенил}амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты		Прим. 1, стадия (h)	 <i>Journal of the American Chemical Society</i> , 97(13), 3666-72, (1975). H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OMe
30	66	[2-(4,4-Диметил-циклогекс-1-енил)-4-[1,2,2,6,6-пентаметил-4-(2-метилэтиламино)пиперидин-4-ил]фенил]-амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты		Прим. 1, стадия (h)	 EP 729947
40	67	Метилловый эфир 3-{4-[4-[(4-циано-1H-имидазол-2-карбонил)амино]-3-(4,4-диметилцикло-гекс-1-енил)-фенил]-1,2,6-триметилпиперидин-4-иламино}-пропионовой кислоты		Прим. 1, стадия (h)	 <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 15 337-42, (1950) H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me

50

5	68	<i>(2-(4,4-Диметил-циклогекс-1-енил)-4-{2,6-диметил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этиламино]-1,1-диоксогексагидро-1λ<sup>6</sup>-тиопиран-4-ил}-фенил)амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i>		Прим. 1, стадия (h)	 <i>Journal of the American Chemical Society, 97(13), 3666-72. (1975).</i> 
10	69	<i>[2-Циклогекс-1-енил-4-(4-гидрокси-1,2,6-триметилпиперидин-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i>		Прим. 14, стадия (d)	 <i>Journal of Organic Chemistry, 15 337-42, (1950)</i>
20	70	<i>{2-Циклогекс-1-енил-4-[1,2,6-триметил-4-(2-морфолин-4-ил)этокси]пиперидин-4-ил}фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i>		Прим. 14, стадия (d) Прим. 2	 <i>Journal of Organic Chemistry, 15 337-42, (1950)</i> 
25	71	<i>{2-Циклогекс-1-енил-4-[1,2,6-триметил-4-(2-пирролидин-1-ил)этокси]пиперидин-4-ил}фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i>		Прим. 14, стадия (d) Прим. 2	 <i>Journal of Organic Chemistry, 15 337-42, (1950)</i> 
30	72	<i>(2-Циклогекс-1-енил-4-{4-[2-(1,1-диоксо-1λ<sup>6</sup>-тиоморфолин-4-ил)этокси]-1,2,6-триметилпиперидин-4-ил}-фенил)амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i>		Прим. 14, стадия (d) Прим. 2	 <i>Journal of Organic Chemistry, 15 337-42, (1950)</i> 
40	72	<i>(2-Циклогекс-1-енил-4-{4-[2-(1,1-диоксо-1λ<sup>6</sup>-тиоморфолин-4-ил)этокси]-1,2,6-триметилпиперидин-4-ил}-фенил)амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i>		Прим. 14, стадия (d) Прим. 2	 <i>Journal of Organic Chemistry, 15 337-42, (1950)</i> 
45	72	<i>(2-Циклогекс-1-енил-4-{4-[2-(1,1-диоксо-1λ<sup>6</sup>-тиоморфолин-4-ил)этокси]-1,2,6-триметилпиперидин-4-ил}-фенил)амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i>		Прим. 14, стадия (d) Прим. 2	 <i>Journal of Organic Chemistry, 15 337-42, (1950)</i> 
50		<b>Пример 73</b> <b>[4-(4-Аминотетрагидропиран-4-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</b>			

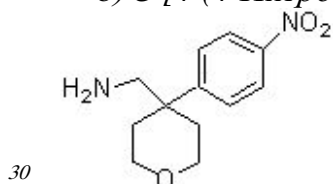


10 **a) 4-(4-Нитрофенил)тетрагидропиран-4-карбонитрил**



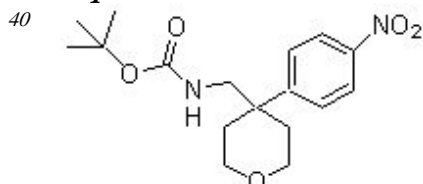
Взвесь NaH (95%, сухой, 2,4 экв.) в ДМСО порциями обрабатывали 4-(нитрофенил)ацетонитрилом (1 экв.) и перемешивали при комнатной температуре до прекращения выделения H<sub>2</sub>. Смесь обрабатывали 1-бром-2-(2-  
20 бромэтокси)этаном (1,2 экв.) и перемешивали при температуре 70°C в течение 3 часов. Раствор разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле соответствующим растворителем с получением  
указанного в заголовке соединения.

25 **b) C-[4-(4-Нитрофенил)тетрагидропиран-4-ил]метиламин**



Раствор 4-(4-нитрофенил)тетрагидропиран-4-карбонитрила (получен на предыдущей стадии) в ТГФ обрабатывали ZrCl<sub>4</sub> и NaBH<sub>4</sub> (*Synthesis*, (12), 995-6 (1988)) при комнатной температуре. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой.  
35 Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле соответствующим растворителем с получением указанного в заголовке соединения.

40 **с) Трет-Бутиловый эфир [4-(4-нитрофенил)тетрагидропиран-4-илметил] карбаминной кислоты**



Раствор C-[4-(4-нитрофенил)тетрагидропиран-4-ил]метиламина (получен на предыдущей стадии) в ТГФ обрабатывали CO<sub>2</sub>O при комнатной температуре. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле  
50 соответствующим растворителем с получением указанного в заголовке соединения.

**d) [4-(4-Аминометил-тетрагидропиран-4-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

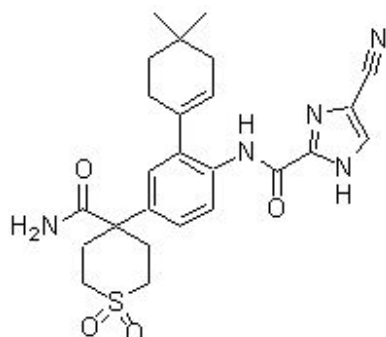
Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира [4-(4-



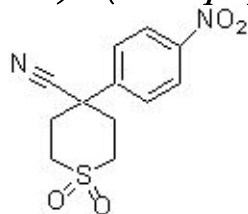
нитрофенил)тетрагидропиран-4-илметил]карбаминовой кислоты (получен на предыдущей стадии) в соответствии со способами, описанными в примере 22 на стадии (с) и в примере 1 на стадиях (е)-(g).

**Пример 74**

**5** [4-(4-Карбамоил-1,1-диоксогексагидро-1λ<sup>6</sup>-тиопиран-4-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты

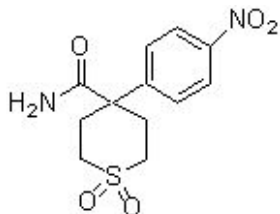


**а) 4-(4-Нитрофенил)-1,1-диоксогексагидро-1λ<sup>6</sup>-тиопиран-4-карбонитрил**



Указанное в заголовке соединение получали из 4-(нитрофенил)ацетонитрила и 1-бром-2-(2-бром-этансульфонил)этана в соответствии со способом, описанным в примере 73 на стадии (а).

**б) Амид 4-(4-нитрофенил)-1,1-диоксогексагидро-1λ<sup>6</sup>-тиопиран-4-карбоновой кислоты**



Раствор 4-(4-нитрофенил)-1,1-диоксогексагидро-1λ<sup>6</sup>-тиопиран-4-карбонитрила (получен на предыдущей стадии) в этаноле и воде обрабатывали NaBO<sub>3</sub> (*Synthetic Communications*, 20(4), 563-71, (1990)). Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле соответствующим растворителем с получением указанного в заголовке соединения.

**с) [4-(4-Карбамоил-1,1-диоксогексагидро-1λ<sup>6</sup>-тиопиран-4-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

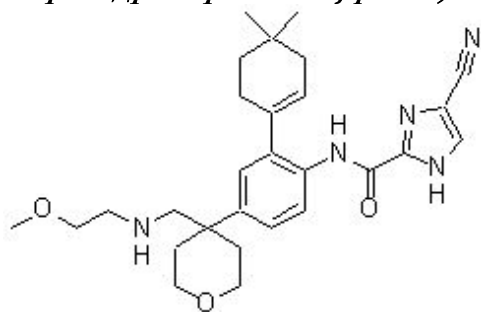
Указанное в заголовке соединение получали из амида 4-(4-нитрофенил)-1,1-диоксогексагидро-1λ<sup>6</sup>-тиопиран-4-карбоновой кислоты (получен на предыдущей стадии) в соответствии со способами, описанными в примере 22 на стадии (с) и в примере 1 на стадии (е)-(g).

**Пример 75**

**(2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-{4-[(2-метоксиэтиламино)-метил]**

## тетрагидропиран-4-ил}фенил)амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты

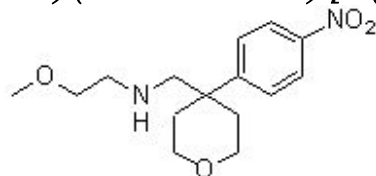
5



10

**a) (2-Метоксиэтил)-[4-(4-нитрофенил)тетрагидропиран-4-илметил]амин**

15



Раствор С-[4-(4-нитрофенил)тетрагидропиран-4-ил]метиламина (получен в примере 73 на стадии (b)) в ТГФ обрабатывали 1-бром-2-метоксиэтаном и ТЕА. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле соответствующим растворителем с получением указанного в заголовке соединения..

20

**b) (2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-{4-[(2-метокси-этиламино)метил]тетрагидропиран-4-ил}-фенил)амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

25

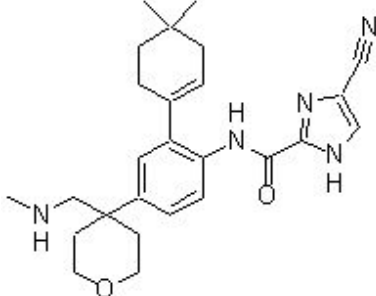
Указанное в заголовке соединение получали из (2-метоксиэтил)-[4-(4-нитрофенил)тетрагидропиран-4-илметил]амин (получен на предыдущей стадии) в соответствии со способами, описанными в примере 22, стадия (c), и примере 1, стадии (e)-(g).

**Пример 76**

30

**[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-метиламинометил-тетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

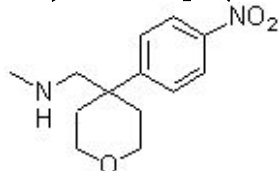
35



40

**a) Метил-[4-(4-нитрофенил)тетрагидропиран-4-илметил]амин**

45



Раствор С-[4-(4-нитрофенил)тетрагидропиран-4-ил]метиламина (получен в примере 73 на стадии (b)) в DCM обрабатывали формальдегидом в соответствии со способом, описанным в литературе, *J. Org. Chem.*, 61, 3849-3862, (1996). Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле соответствующим растворителем с получением указанного в заголовке соединения.

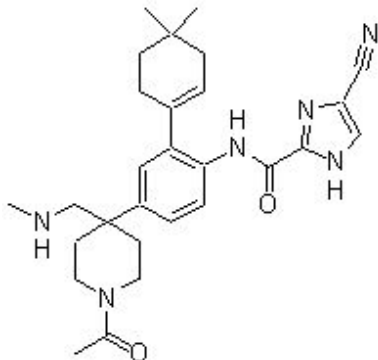
50

**b) [2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-метиламинометил-тетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

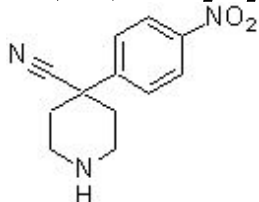
Указанное в заголовке соединение получали из метил-[4-(4-нитрофенил)тетрагидропиран-4-ил-метил]амина (полученного на предыдущей стадии) в соответствии со способами, описанными в примере 22 на стадии (с) и в примере 1 на стадии (е)-(g).

**Пример 77**

**[4-(1-Ацетил-4-метиламинометилпиперидин-4-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

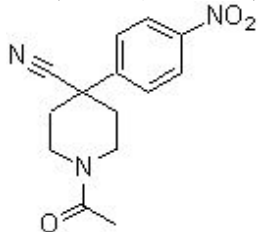


**a) 4-(4-Нитрофенил)пиперидин-4-карбонитрил**



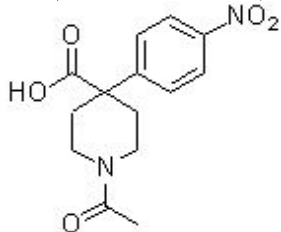
Указанное в заголовке соединение получали из 4-(нитрофенил)ацетонитрила и гидрохлорид меклорэтамину в соответствии со способом, описанным в примере 73 на стадии (а).

**b) 1-Ацетил-4-(4-нитрофенил)пиперидин-4-карбонитрил**



Раствор 4-(4-нитрофенил)пиперидин-4-карбонитрила (полученного на предыдущей стадии) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  обрабатывали  $\text{CH}_3\text{COCl}$  и DIEA. Смесь промывали водой, и органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле соответствующим растворителем с получением указанного в заголовке соединения.

**c) 1-Ацетил-4-(4-нитрофенил)пиперидин-4-карбоновая кислота**



Раствор 1-ацетил-4-(4-нитрофенил)пиперидин-4-карбонитрила (полученного на

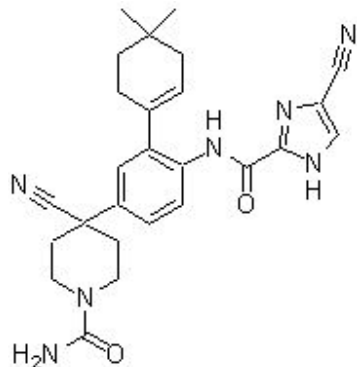
предыдущей стадии) в EtOH и водном растворе NaOH нагревали до температуры кипения. Смесь обрабатывали водным раствором HCl и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения.

**d) [4-(1-Ацетил-4-метиламинометилпиперидин-4-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

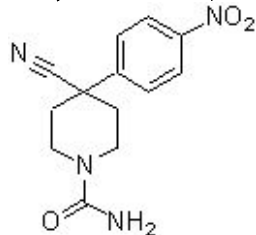
Указанное в заголовке соединение получали из 1-ацетил-4-(4-нитрофенил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (полученной на предыдущей стадии) в соответствии со способами, описанными в примере 20, в примере 21 на стадии (а)-(b), в примере 22 на стадии (с)-(d) и в примере 1 на стадии (е)-(g).

**Пример 78**

**Амид 4-циано-4-[4-[(4-циано-1H-имидазол-2-карбонил)амино]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]пиперидин-1-карбоновой кислоты**



**а) Амид 4-циано-4-(4-нитрофенил)пиперидин-1-карбоновой кислоты**



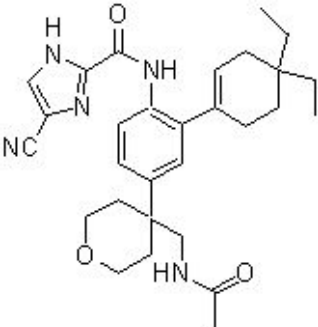
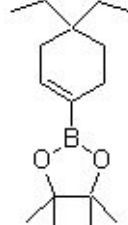
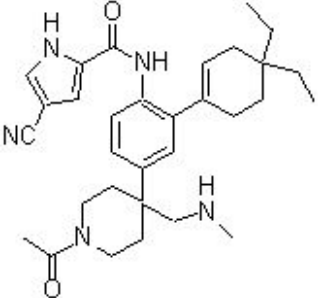
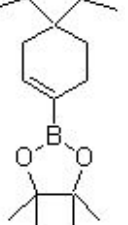
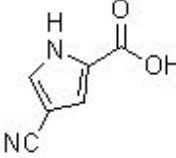
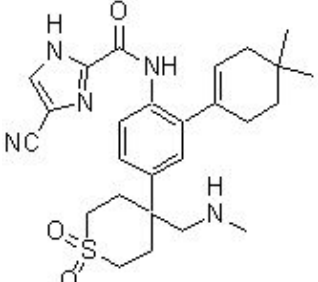
Указанное в заголовке соединение получали из 4-(4-нитрофенил)пиперидин-4-карбонитрила (полученного в примере 77 на стадии (а)), используя 4-нитрофенил хлорформат и аммиак в 1,4-диоксане в соответствии со способом, описанным в *QSAR & Combinatorial Science*, 23(10), 854-858 (2004).

**б) Амид 4-циано-4-[4-[(4-циано-1H-имидазол-2-карбонил)амино]-3-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]пиперидин-1-карбоновой кислоты**

Указанное в заголовке соединение получали из амида 4-циано-4-(4-нитрофенил)пиперидин-1-карбоновой кислоты (получен на предыдущей стадии) в соответствии со способом, описанным в примере 22 на стадии (с) и в примере 1 на стадии (е)-(g).

Следующие примеры были получены в соответствии со способами, описанными в предшествующих примерах, с использованием соответствующих реагентов, как показано в таблице далее.

Пример No.	Название	Структура	Ссылка на способ	Реагенты
------------	----------	-----------	------------------	----------

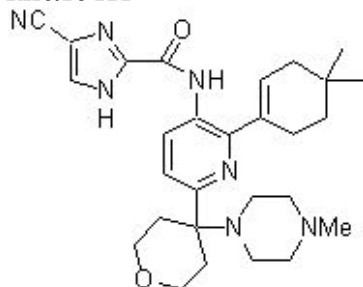
5 79	[4-[(4-Ацетил-аминометил)-тетрагидропиран-4-ил]-2-(4,4-диэтилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты		Прим. 73, стадия (а)-(с); Прим. 22, стадия (с) и Прим. 1, стадия (е)-(g)	 (WO 2005063705)
10 15 80 20	[4-(1-Ацетил-4-метиламинометилпиперидин-4-ил)-2-(4,4-диэтил-циклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты		Прим. 77, стадия (а) и (b)	 (WO 2005063705)  (Canadian J. Chem. 59, 2673 (1981))
25 30 81	[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-метиламинометил-1,1-диоксогексагидро-1λ <sup>6</sup> -тиопиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты		Прим. 74, стадия (а); Прим. 73, стадия (b)-(d); Прим. 76, стадия (а)	

35

**Пример 82**

**{2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-6-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)тетрагидропиран-4-ил]пиридин-3-ил}амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

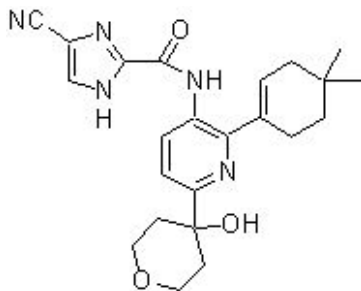
40



45

**а) [2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-6-(4-гидрокситетра-гидропиран-4-ил)пиридин-3-ил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

50



5

Указанное в заголовке соединение получали из [6-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)пиридин-3-ил]амида 5-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (получен в примере 32 на стадии (d)) и тетрагидропиран-4-она в соответствии со способом, описанным в примере 1 на стадии (h).

10

**b) {2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-6-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)тетрагидропиран-4-ил]пиридин-3-ил}амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

15

Указанное в заголовке соединение получали из [2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-6-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)пиридин-3-ил]амида 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (полученного на предыдущей стадии) и N-метилпиперазина в соответствии со способом, описанным в примере 4.

20

Следующие примеры были получены в соответствии со способами, описанными в предшествующих примерах, с использованием соответствующих реагентов, как показано в таблице далее.

25

Пример No.	Название	Структура	Ссылка на способ	Реагенты
83	<i>{2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-6-[4-(2-морфолин-4-илэтиламино)-тетрагидропиран-4-ил]пиридин-3-ил}амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i>		Пример 82	
84	<i>{2-(4,4-Диэтил-циклогекс-1-енил)-6-[4-(3-диметиламинопропокси)тетра-гидропиран-4-ил]пиридин-3-ил}амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i>		Пример 82, стадия (a); Прим. 2	

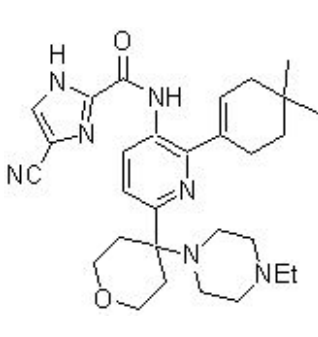
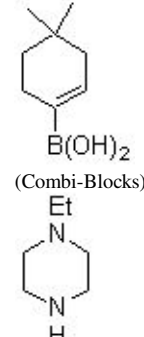
30

35

40

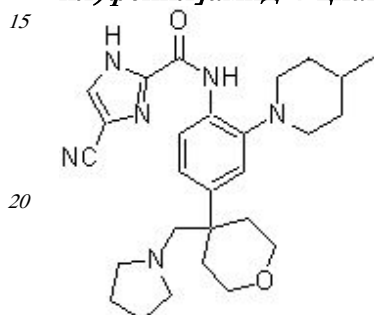
45

50

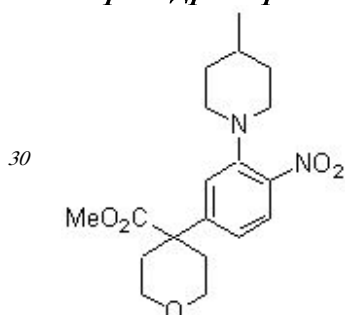
5          10	<p>85</p> <p><i>[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-6-[4-(4-этил-пиперазин-1-ил)тетрагидропиран-4-ил]пиридин-3-ил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты</i></p>		<p>Прим. 82</p>	 <p>(Combi-Blocks)</p>
---	--	--	-----------------	---

**Пример 86**

*[2-(4-Метилпиперидин-1-ил)-4-(4-пирролидин-1-илметилтетра-гидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты*



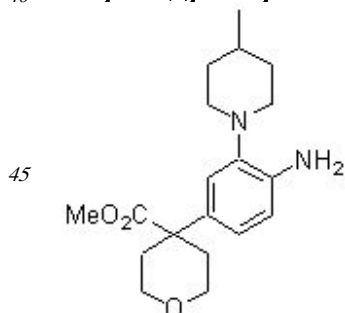
а) *Метилловый эфир 4-[3-(4-метилпиперидин-1-ил)-4-нитрофенил]-тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты*



35

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 16 на стадии (а), используя метилловый эфир тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты и 1-(5-бром-2-нитрофенил)-4-метилпиперидин (US 2005131022 A1).

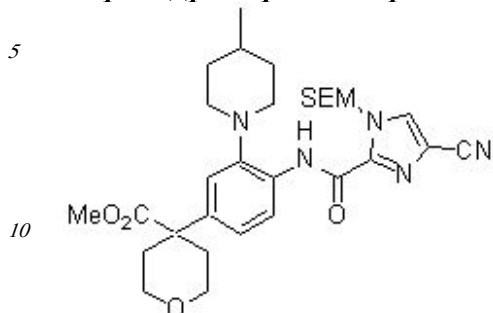
б) *Метилловый эфир 4-[3-(4-амино-3-(4-метилпиперидин-1-ил)фенил)тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты*



50

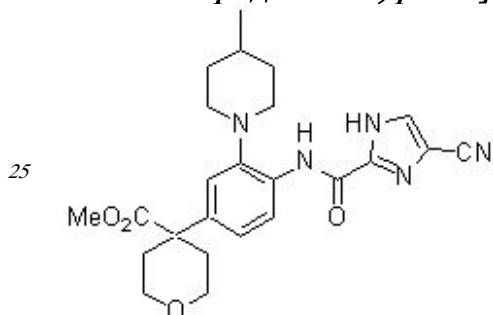
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным в примере 16 на стадии (b), используя метилловый эфир 4-[3-(4-метилпиперидин-1-ил)-4-нитрофенил]тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (получен на предыдущей стадии).

**с) Метилловый эфир 4-[4-{[4-циано-1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1H-имидазол-2-карбонил]амино}-3-(4-метилпиперидин-1-ил)фенил]тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты**



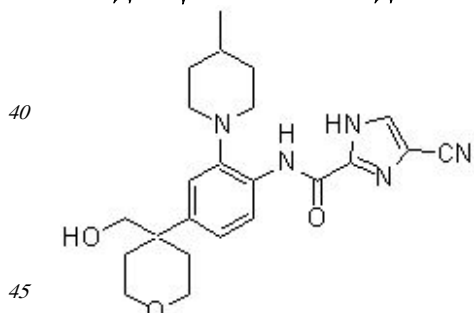
Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 16 на стадии (е), используя метилловый эфир 4-[4-амино-3-(4-метилпиперидин-1-ил)фенил]тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (получен на предыдущей стадии) и 4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбоксилат калия (получен в примере 1 на стадии (d)).

**d) Метилловый эфир 4-[4-{[4-циано-1H-имидазол-2-карбонил]амино}-3-(4-метилпиперидин-1-ил)фенил]тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты**



Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 16 на стадии (f), используя метилловый эфир 4-[4-{[4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбонил]амино}-3-(4-метилпиперидин-1-ил)фенил]тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (получен на предыдущей стадии).

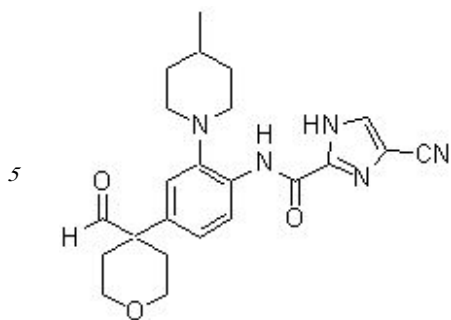
**е) [4-(4-Гидроксиметилтетрагидропиран-4-ил)-2-(4-метилпиперидин-1-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**



Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 25, используя метилловый эфир 4-[4-{[4-циано-1H-имидазол-2-карбонил]амино}-3-(4-метилпиперидин-1-ил)фенил]тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (получен на предыдущей стадии).

**f) [4-(4-Формилтетрагидропиран-4-ил)-2-(4-метилпиперидин-1-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**





10 Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 26 на стадии (а), используя [4-(4-гидроксиметил-тетрагидропиран-4-ил)-2-(4-метилпиперидин-1-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (получен на предыдущей стадии).

15 **g) [2-(4-Метилпиперидин-1-ил)-4-(4-пирролидин-1-илметил-тетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

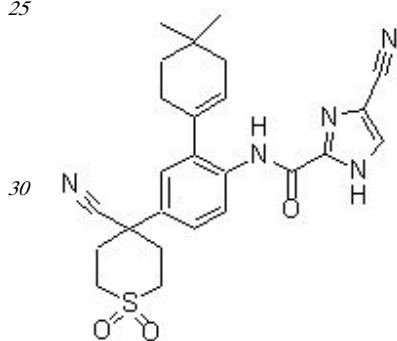
Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 26 на стадии (b), используя [4-(4-формилтетрагидропиран-4-ил)-2-(4-метилпиперидин-1-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (получен на

20 предыдущей стадии) и пирролидин.

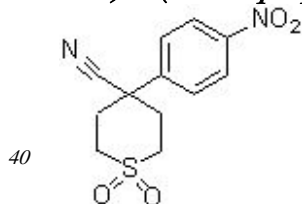
**Пример 87**

**[4-(4-Циано-1,1-диоксогексагидро-1 $\lambda^6$ -тиопиран-4-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой**

25 **кислоты**



35 **а) 4-(4-Нитрофенил)-1,1-диоксогексагидро-1 $\lambda^6$ -тиопиран-4-карбонитрил**



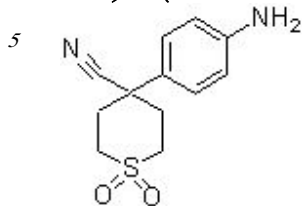
Взвесь NaN (71,4 мг, 1,79 ммоль, 60%-ная дисперсия) в ДМСО (3 мл) и ТГФ (1 мл) обрабатывали твердым (4-нитрофенил)ацетонитрилом (121 мг, 0,744 ммоль) и

45 перемешивали при комнатной температуре в течение 3 мин. Добавляли раствор 1-бром-2-(2-бромэтансульфонил)этана (250 мг, 0,893 ммоль) в ТГФ (3 мл), и смесь нагревали при температуре 70°C в течение 1,5 часов. Смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (75 мл) и добавляли насыщенный солевой раствор (25 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (1x50 мл). Объединенные органические

50 слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле остатка на колонке 20-g Isolute SPE со смесью 10-50% EtOAc-гексан давала указанное в заголовке соединение (205 мг, 98%) в виде твердого продукта белого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>; 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-Аминоенил)-1,1-диоксогексагидро-1λ<sup>6</sup>-тиопиран-4-карбонитрил**

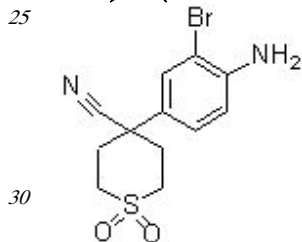


Суспензию 4-(4-нитрофенил)-1,1-диоксогексагидро-1λ<sup>6</sup>-тиопиран-4-карбонитрила (205 мг, 0,731 ммоль, полученного на предыдущей стадии) в EtOH (5 мл) и воды (5 мл) обрабатывали твердым NH<sub>4</sub>Cl (204 мг, 3,66 ммоль) и порошком Fe (392 мг, 7,31 ммоль) и нагревали до температуры 50°C в течение 1,5 часов.

15 Охлажденную смесь фильтровали через целит и лепешку на фильтре промывали MeOH. Растворители упаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле остатка на колонке 50-g Varian MegaBond Elut SPE со смесью 50% EtOAc-гексан давала

20 указанное в заголовке соединение (114 мг, 62%) в виде твердого продукта бледно-желтого цвета. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 251,1 (M+H), найдено 251,2.

25 **c) 4-(4-Амино-3-бромфенил)-1,1-диоксогексагидро-1λ<sup>6</sup>-тиопиран-4-карбонитрил**



Раствор 4-(4-аминофенил)-1,1-диоксогексагидро-1λ<sup>6</sup>-тиопиран-4-карбонитрила (114 мг, 0,455 ммоль, полученного на предыдущей стадии) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл) охлаждали до температуры 0°C, обрабатывали твердым NBS (77,0 мг, 0,433 ммоль) и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1×20 мл). Водный слой экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1×20 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Хроматография

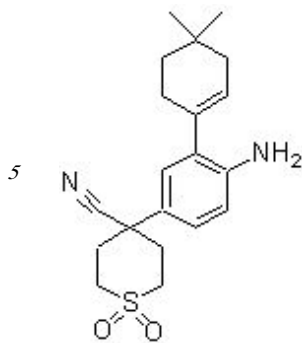
40 на силикагеле остатка на колонке 50-g Varian MegaBond Elut SPE со смесью 50% EtOAc-гексан давала указанное в заголовке соединение (136 мг, 90%) в виде твердого продукта белого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>; 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).

45

**d) 4-[4-Амино-3-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]-1,1-диоксогексагидро-1λ<sup>6</sup>-тиопиран-4-карбонитрил**

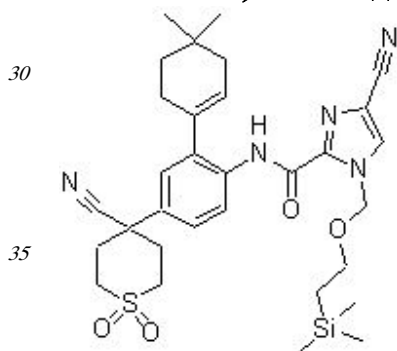
50



15 Раствор 4-(4-амино-3-бромфенил)-1,1-диоксогексагидро-1λ<sup>6</sup>-тиопиран-4-карбонитрила (109 мг, 0,332 ммоль, полученного на предыдущей стадии) в ДМФ (4 мл) обрабатывали 2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2] диоксабороланом (94,1 мг, 0,398 ммоль) и водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,32 мл, 2,66 ммоль, 2,0 М). Смесь дегазировали с помощью ультразвукового облучения, помещали в атмосферу Ar, обрабатывали Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (24,3 мг, 0,034 ммоль) и нагревали до температуры 60°C в течение 24 часов. Охлажденную смесь разбавляли EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Очистка остатка путем хроматографии на силикагеле на колонке 10-g Isolute SPE (FlashMaster system) со смесью 25% EtOAc-гексан давала указанное в заголовке соединение (119 мг, 100%) в виде твердого продукта белого цвета. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 359,2 (M+H), найдено 359,3.

20

25 **е) [4-(4-Циано-1,1-диоксогексагидро-1λ<sup>6</sup>-тиопиран-4-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**



40 Раствор 4-[4-амино-3-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]-1,1-диоксогексагидро-1λ<sup>6</sup>-тиопиран-4-карбонитрила (119 мг, 0,332 ммоль, полученного на предыдущей стадии) и калиевой соли 4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (123 мг, 0,398 ммоль, полученной в примере 1 на стадии (d)) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) обрабатывали PyBroP (217 мг, 0,465 ммоль) и DIEA (231 мкл, 1,33 ммоль) при комнатной температуре в течение 45 мин. Смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1×30 мл). Водный слой экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1×30 мл) и объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле остатка на колонке 20-g Isolute SPE (FlashMaster system) со смесью 10-25% EtOAc-гексан давала указанное в заголовке соединение (193 мг, 95%) в виде твердого продукта не совсем белого цвета. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>SSi, 608,3 (M+H), найдено 608,3.

45

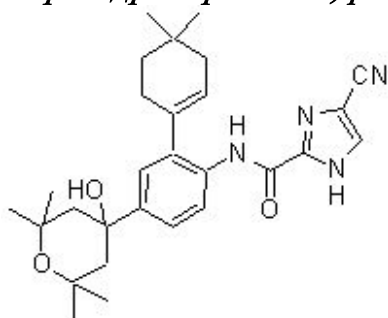
50

**ф) [4-(4-Циано-1,1-диоксогексагидро-1λ<sup>6</sup>-тиопиран-4-ил)-2-(4,4-**

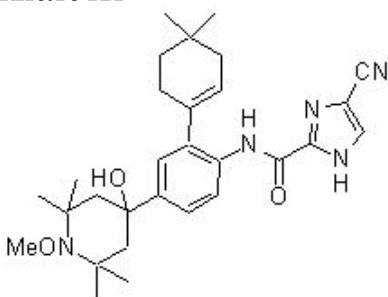
**диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

Раствор [4-(4-циано-1,1-диоксогексагидро-1λ<sup>6</sup>-тиопиран-4-ил)-2-(4,4-  
 5 диметилциклогекс-1-енил)фенил]амида 4-циано-1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-  
 1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (193 мг, 0,318 ммоль, полученного на  
 предыдущей стадии) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) обрабатывали ТФУ (2 мл) и перемешивали при  
 комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли EtOH (5 мл) и смесь  
 10 концентрировали досуха. Остаток обрабатывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и аккуратно промывали  
 насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1×). Водный слой экстрагировали  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1×), и объединенные водные слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в  
 вакууме. Хроматография на силикагеле остатка на колонке 20-g Isolute SPE  
 (FlashMaster system) со смесью 25-50% EtOAc-гексан давала указанное в заголовке  
 15 соединение (50,4 мг, 33%) в виде твердого продукта белого цвета.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; 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). Масс-  
 20 спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, 478,2 (M+H), найдено 478,2.

**Пример 88****[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметил-  
 тетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 1 на  
 35 стадии (h), используя [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-  
 циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (полученный в примере 1 на стадии (g)  
 и 2,2,6,6-тетраметил тетрагидропиран-4-он (WO 2005012220)). <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; 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,  
 40 6H), 1,21 (с, 6H).

**Пример 89****[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-гидрокси-1-метокси-2,2,6,6-  
 тетраметилпиперидин-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой  
 кислоты**

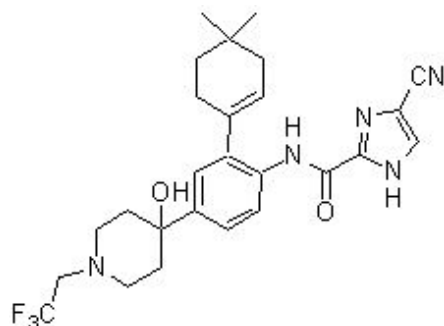
Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 1 на

стадии (h), используя [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (полученный в примере 1 на стадии (g) и 1-метокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-он (WO 9854174)).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; 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). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 506,3 (M+H), найдено 506,3.

#### Пример 90

**2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-[4-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]фенил}амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

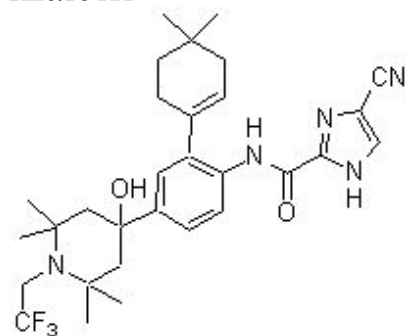


Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 1 на стадии (h), используя [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (полученный в примере 1 на стадии (g) и 1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-он (WO 9621452)).

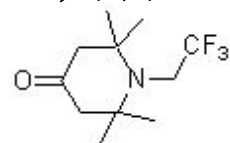
<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; 400 МГц): δ 12,9 (ушир. с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,21 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,63 (с, 1H), 7,38 (дд, 1H, J=8,4, 2,0 Гц), 7,24 (д, 1H, J=2,0 Гц), 5,73 (ушир. с, 1H), 4,13 (м, 2H), 2,91-3,23 (м, 4H), 1,93- 2,32 (м, 4H), 1,53 (м, 2H), 1,08 (с, 6H). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 502,5 (M+H), найдено 502,2.

#### Пример 91

**2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-[4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]фенил}амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**



**а) 2,2,6,6-Тетраметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-он**



К раствору 2,2,6,6-тетраметил-1-(2,2,2-трифтор-этил)пиперидин-4-ола (780 мг, 3,25 ммоль; *J. Phys. Org. Chem.*, 16(3), 175-182 (2003)) в DCM (50 мл) порциями добавляли периодиан Десс-Мартина (1,6 г, 3,2 ммоль; *Adv. Syn. Catalysis*, 346, 111-124 (2004))

при температуре 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов, разбавляли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и экстрагировали DCM (3×25 мл). Органические слои объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Полученное масло подвергали хроматографии на диоксиде кремния (10-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения 309 мг, 40%. Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N, 238,1 (M+H), найдено 238,0.

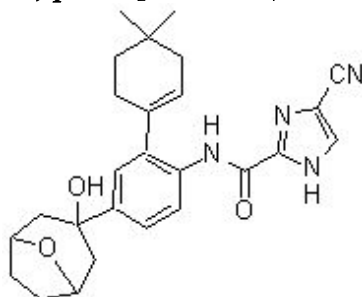
**b) {2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-[4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]фенил}амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 1 на стадии (h), используя [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (полученный в примере 1 на стадии (g)) и 2,2,6,6-тетраметил-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-он (полученный выше).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; 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). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 558,3 (M+H), найдено 558,0.

**Пример 92**

**[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-(3-гидрокси-8-окса-бицикло[3,2,1]окт-3-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

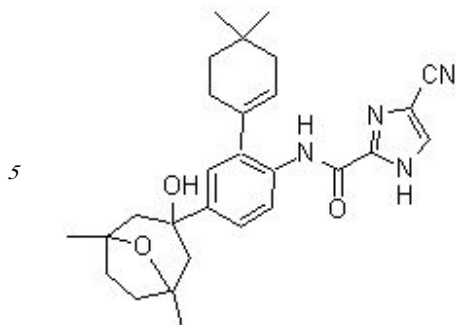


Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 1 на стадии (h), используя [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (полученный в примере 1 на стадии (g)) и 8-окса-бицикло[3,2,1]октан-3-он (*Liebigs Annalen der Chemie*, (1), 1-5 (1987)).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>; 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). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 447,2 (M+H), найдено 447,1.

**Пример 93**

**[2-(4,4-Диметилциклогекс-1-енил)-4-(3-гидрокси-1,5-диметил-8-оксабицикло[3,2,1]окт-3-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**

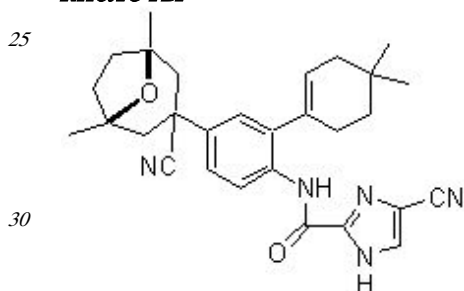


10 Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 1 на стадии (h), используя [4-бром-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (полученный в примере 1 на стадии (g)) и 1,5-диметил-8-оксабицикло[3,2,1]октан-3-он (*J. Org. Chem.*, 64(10), 3398-3408 (1999)).

15 <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>; 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). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 475,2 (M+1), найдено 475,1.

20 **Пример 94**

**[4-(3-Циано-1,5-диметил-8-окса-бицикло[3,2,1]окт-3-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты**



35 К взвеси [2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-4-(3-гидрокси-1,5-диметил-8-окса-бицикло[3,2,1]окт-3-ил)фенил]амида 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (21 мг, 0,044 ммоль, полученного в примере 93) в 1 мл DCM при температуре 0°C добавляли TMSCN (25 мкл, 0,19 ммоль), затем SnCl<sub>4</sub> (4 мг, 0,01 ммоль), растворенный в 0,08 мл DCM. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и опять обрабатывали 25 мкл TMSCN, а затем SnCl<sub>4</sub> (8 мг, 0,02 ммоль) в 0,2 мл DCM. После того, как реакционная смесь становилась гомогенной, добавляли 1 мл MeOH, затем 2 мл воды. Смесь перемешивали в течение 5 мин, добавляли CHCl<sub>3</sub> (5 мл) и слои разделяли. Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Очистка остатка два раза с помощью препаративной ТСХ (5% MeOH-CHCl<sub>3</sub>, затем 50% EtOAc-гексан) давала указанное в заголовке

40

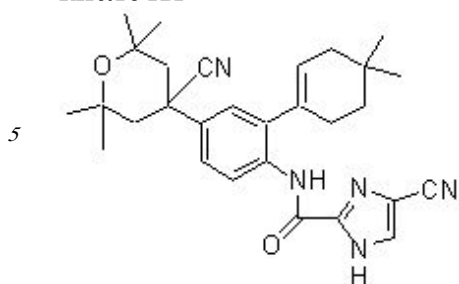
45 соединение (6 мг, 28%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; 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). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 484,2 (M+1), найдено 484,0.

50

**Пример 95**

**[4-(4-Циано-2,2,6,6-тетраметил-тетрагидропиран-4-ил)-2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой**

**КИСЛОТЫ**

10 Указанное в заголовке соединение получали способом, описанным в примере 94, используя [2-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-4-(4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиран-4-ил)фенил]амид 4-циано-1H-имидазол-2-карбоновой кислоты (полученный в примере 88).

15 <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD; 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). Масс-спектр (ESI, m/z): Вычисл. для C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 486,2 (M+H), найдено 486,2.

**IV. Результаты****Флуоресцентный поляризационный конкурентный иммуноанализ**

20 Для определения способности избранных соединений формулы I ингибировать c-fms использовали анализ автофосфорилирования путем проведения флуоресцентного поляризационного конкурентного иммуноанализа. Анализ проводили в черных 96-луночных микроплашках (LJL BioSystems). Используемый

25 буфер для анализа содержал 100 мМ 4-(2-гидроксэтил)пиперазин-1-этансульфоновой кислоты (HEPES, pH 7,5), 1 мМ 1,4-дителио-DL-треитола (DTT), 0,01% (по объему) Tween-20. Непосредственно перед проведением анализа соединения разбавляли в буфере для анализа, содержащем 4% диметилсульфоксида (DMSO). В

30 каждую лунку добавляли 5 мкл соединения, а затем добавляли 3 мкл смеси, содержащей 33 нМ c-fms (Johnson & Johnson PRD) и 16,7 мМ MgCl<sub>2</sub> (Sigma), в буфере для анализа. Киназную реакцию инициировали добавлением 2 мкл 5 мМ АТФ (Sigma)

35 в буфере для анализа. Конечные концентрации в процессе анализа составляли 10 нМ c-fms, 1 мМ АТФ, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 2% DMSO. В каждой микроплашке проводили контрольные реакции: в лунках положительного и отрицательного контроля вместо соединения добавляли буфер для анализа (с 4% DMSO); кроме того, в лунки с положительным контролем добавляли 1,2 мкл 50 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA).

40 Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 45 мин. В конце инкубации реакцию смесь гасили добавлением 1,2 мкл 50 мМ EDTA (EDTA не добавляли в этот момент в лунки положительного контроля; смотри выше). После 5 минут инкубации в каждую лунку добавляли 10 мкл смеси (1/1/3) антитела против фосфотирозина (10×), метку РТК green (10×, перемешанного на вортексе), буфера для

45 разведения FP, соответственно (все производства Pan Vera, cat. #P2837). Плашки накрывали, инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре и считывали значение поляризации флуоресценции на анализаторе. Настройки аппаратуры были следующими: фильтр длины волны возбуждения 485 нм; фильтр длины волны

50 испускания 530 нм; высота Z: середина лунки; фактор G: 0,93. В этих условиях значения поляризации флуоресценции в положительном и отрицательном контролях составляли приблизительно 300 и 150, соответственно и использовали для определения 100% и 0% ингибирования активности c-fms. Указываемые значения IC<sub>50</sub>



представляют собой средние значения трех независимых измерений.

Анализ макрофагов костного мозга мыши, стимулированных CSF-1

Макрофаги получали путем культивирования клеток костного мозга мыши в среде альфа-MEM с добавлением 10% FCS и 50 нг/мл рекомбинантного CSF-1 мыши в бактериологических плашках. На шестой день макрофаги отделяли от чашек, промывали и ресуспендировали до 0,05 миллион клеток/мл в альфа-MEM, содержащем 10% FCS. Сто мкл клеточной суспензии распределяли по лункам в 96-луночные плашки для культивирования. Также в лунки, кроме того, добавляли 50 мкл среды, содержащей 15 нг/мл CSF-1, 3 мкМ индометацина и 3× разведенных серий исследуемых соединений. Клетки культивировали в течение 30 часов при 37° и 5% CO<sub>2</sub>. В течение следующих шести часов к культурам дополнительно добавляли 30 мкл среды, содержащей 1:500 раствор бромдеоксиуредина (BrDU). В конце культивирования плашки центрифугировали при скорости 1000 об/мин в течение 1 минуты и 130 мкл среды удаляли с помощью пипетки и замещая 150 мкл фиксирующего раствора в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем фиксирующий раствор удалили из плашек и плашки оставляли сушиться на воздухе. Включение BrDU в фиксированные высушенные клетки количественно оценивали, используя специфическую ELISA.

В таблице 2 приведены результаты анализа для характерных соединений по настоящему изобретению.

Таблица 2			
Пример #		1 нМ c-fms; пептидный Pi анализ IC-50 (мкМ)	Пролиферация BMDM, стимулированная mCSF (мышь) 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

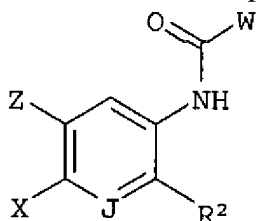
29		0,0016	0,011
30		0,0032	0,007
31		0,0014	0,003
32		0,0032	0,019
5 33		0,0037	0,033
34		0,0015	0,0172
35		0,0007	0,0058
87		0,0011	0,0082
88		0,0024	0,0064
89		0,013	0,02
10 90		0,0065	0,04
91		-0,21	0,061
92		0,0022	0,012
93		0,0029	0,0089
94		0,082	>0,1
15 95		0,026	0,029

Хотя в предшествующем описании отражены основы настоящего изобретения с примерами, представленными с иллюстративной целью, следует понимать, что практика применения настоящего изобретения охватывает все обычные варианты, изменения и/или модификации, подпадающие под объем следующей далее формулы изобретения, и их эквиваленты.

Все публикации, раскрытые в представленном выше описании, включены в настоящем документе полностью в качестве ссылки.

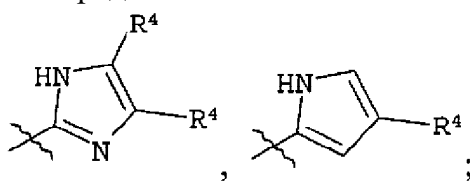
### Формула изобретения

#### 1. Соединения формулы I



I

или их фармацевтически приемлемая соль, где:  
W представляет собой



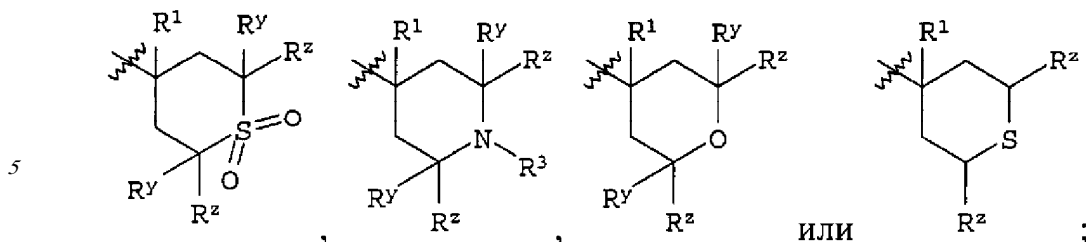
где каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой H или CN;

R<sup>2</sup> представляет собой циклоалкил, который может быть независимо замещен двумя следующими заместителями: C<sub>(1-3)</sub>алкилом;

Z представляет собой H;

J представляет собой CH или N;

X представляет собой



где R<sup>1</sup> представляет собой -OR<sup>a</sup>, -CN, -NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COOR<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CONA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -OC<sub>(1-4)</sub>алкилNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> и тетразолил;

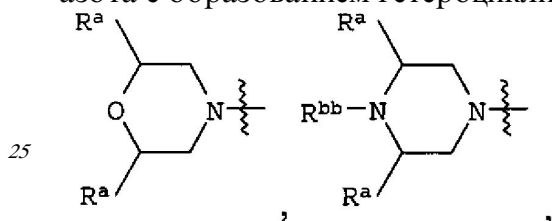
R<sup>z</sup> и R<sup>y</sup> независимо представляют собой H или -C<sub>(1-4)</sub>алкил, где оба R<sup>z</sup> могут иметь или син, или анти стереохимию; альтернативно оба R<sup>z</sup> в син взаимосвязи могут быть взяты вместе с образованием -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, где n равно 2;

R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>(1-3)</sub>алкил-CF<sub>3</sub> или -COCH<sub>3</sub>;

A<sup>1</sup> представляет собой H или -C<sub>(1-4)</sub>алкил;

A<sup>2</sup> представляет собой H или -C<sub>(1-4)</sub>алкил;

альтернативно, A<sup>1</sup> и A<sup>2</sup> могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием гетероциклического кольца, выбранного из:



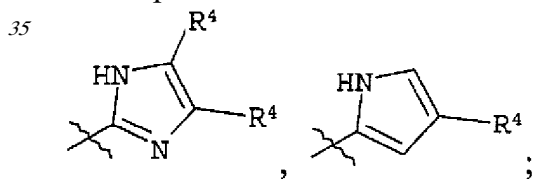
где R<sup>a</sup> представляет собой H или C<sub>(1-4)</sub>алкил;

R<sup>bb</sup> представляет собой H, -C<sub>(1-4)</sub>алкил, и -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H,

где циклоалкил относится к частично ненасыщенному кольцу с 6 атомами углерода.

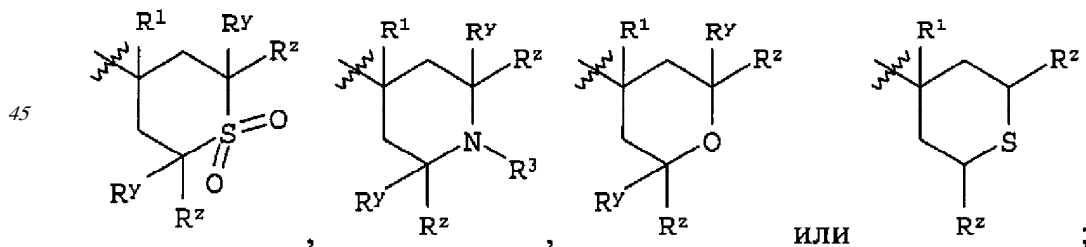
2. Соединение по п.1, где

W представляет собой



Z представляет собой H;

X представляет собой

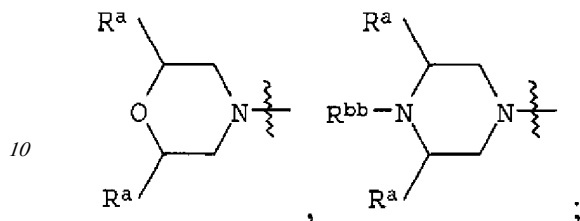


50 где R<sup>1</sup> представляет собой -OH, -CN, -NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COOR<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CONA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>, -OC<sub>(1-4)</sub>алкилNA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> или тетразолил;

$A^1$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$A^2$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

альтернативно,  $A^1$  и  $A^2$  могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием гетероциклического кольца, выбранного из:



$R^a$  представляет собой H или  $-C_{(1-4)}$ алкил;

15  $R^{bb}$  представляет собой H,  $-C_{(1-4)}$ алкил или  $-CH_2CO_2H$ ;

$R^y$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

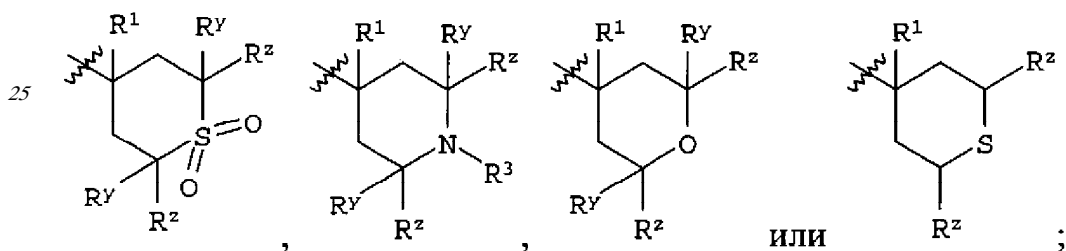
$R^z$  представляет собой H,  $-CH_3$  или могут быть взяты вместе в виде  $-CH_2CH_2-$ ;

$R^3$  представляет собой  $-CH_2CF_3$  или  $-COCH_3$ ,

20 а также его фармацевтически приемлемые соли.

3. Соединение по п.2, где

X представляет собой

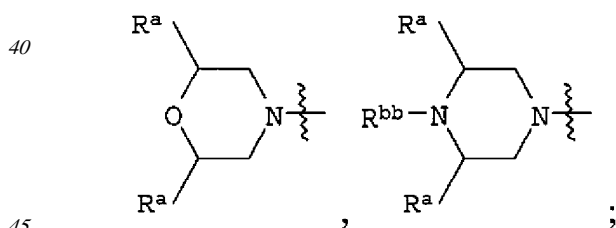


30 где  $R^1$  представляет собой  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NA^1A^2$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-COOH$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CH_2-NA^1A^2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CON(CH_3)_2$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NHCH_2CH_2OCH_3$ ,  $-OC_{(1-4)}$ алкил $NA^1A^2$ ,  $-OCH_2CO_2H$  или тетразолил;

35  $A^1$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$A^2$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

альтернативно,  $A^1$  и  $A^2$  могут быть взяты вместе с присоединенным к ним атомом азота с образованием гетероциклического кольца, выбранного из:



$R^{bb}$  представляет собой H,  $-C_{(1-4)}$ алкил или  $-CH_2CO_2H$ ;

$R^y$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

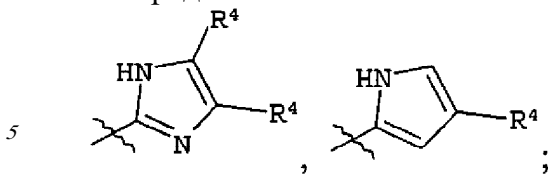
$R^z$  представляет собой H,  $-CH_3$  или могут быть взяты вместе как  $-CH_2CH_2-$ ;

50  $R^3$  представляет собой  $-CH_2CF_3$  или  $-COCH_3$ ,

а также его фармацевтически приемлемые соли.

4. Соединение по п.3, где

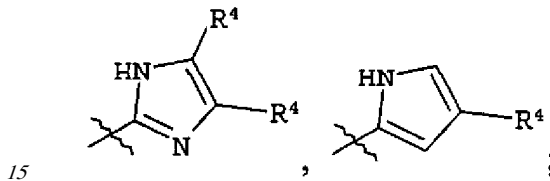
W представляет собой



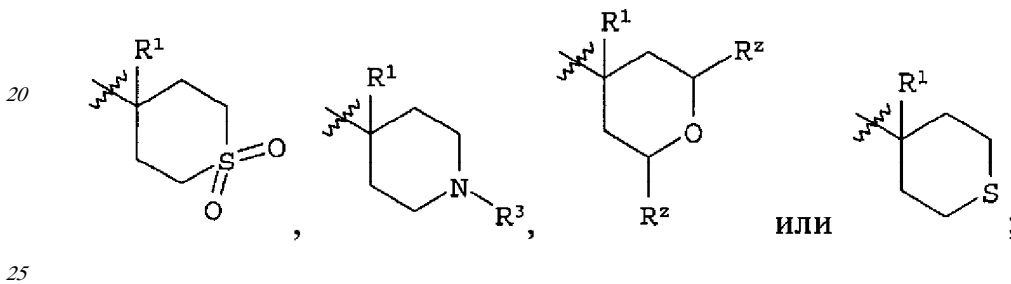
а также его фармацевтически приемлемые соли.

5. Соединение по п.4, где

10 W представляет собой



X представляет собой



где R<sup>1</sup> представляет собой -OH, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COOH, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-  
 морфолинил, -CONH<sub>2</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -  
 30 OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H или тетразолил;

R<sup>2</sup> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> представляет собой -COCH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

и его фармацевтически приемлемые соли.

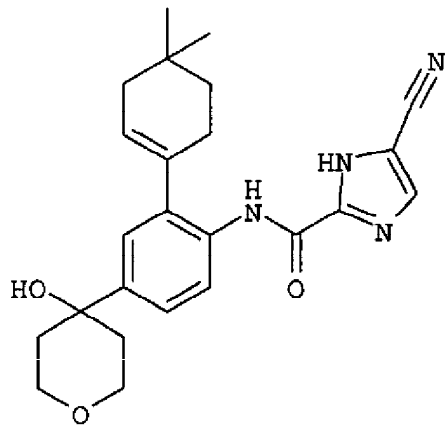
35 6. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

40

45

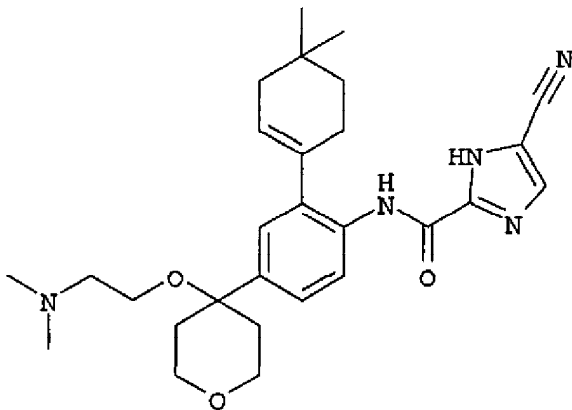
50

5



;

15

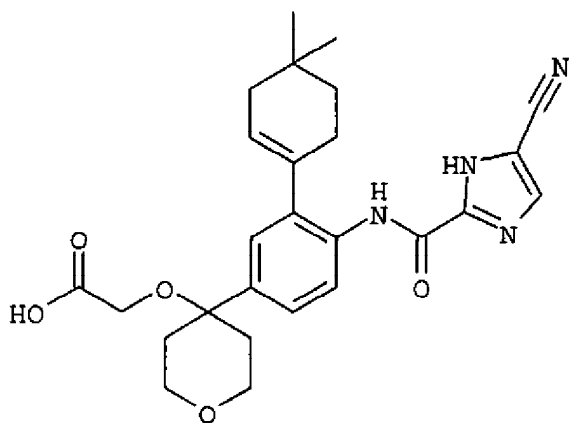


20

25

;

30



35

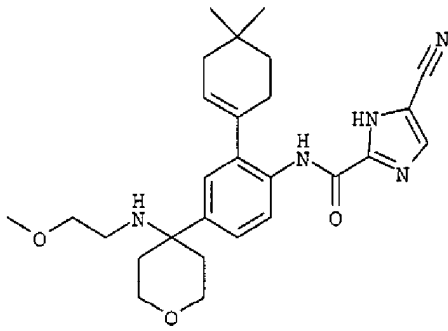
40

;

45

50

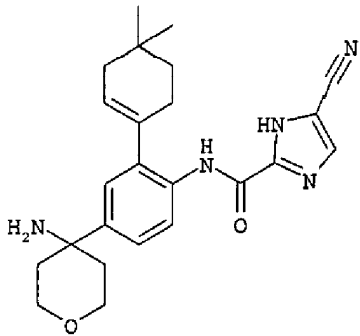
5



10

;

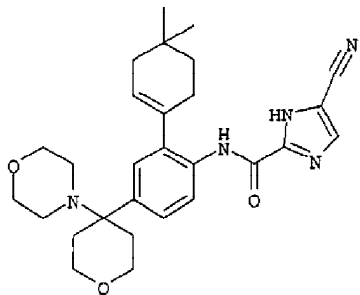
15



20

;

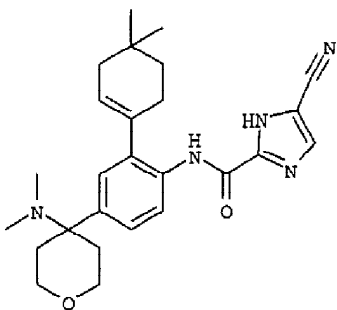
25



30

;

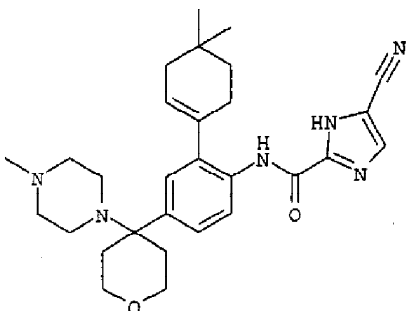
35



40

;

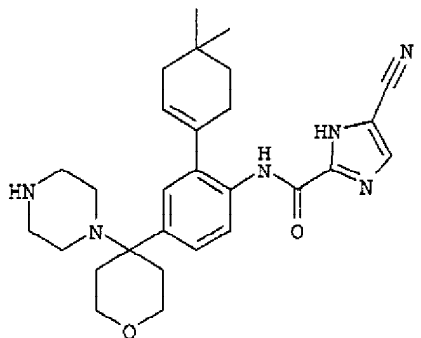
45



50

;

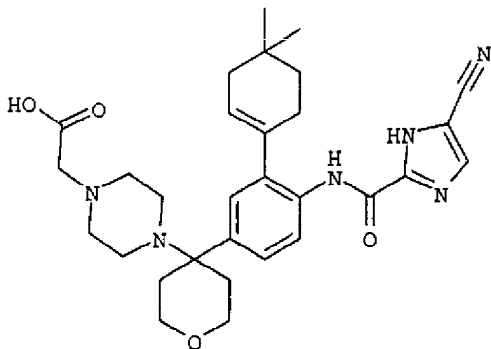
5



10

;

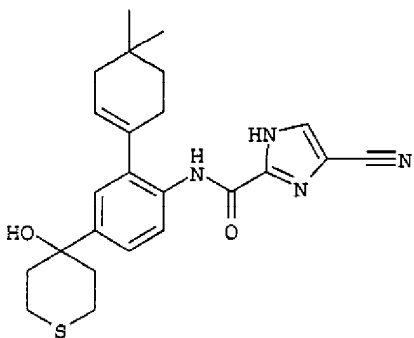
15



20

;

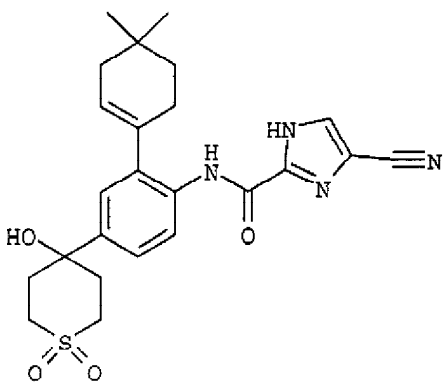
25



30

;

35



40

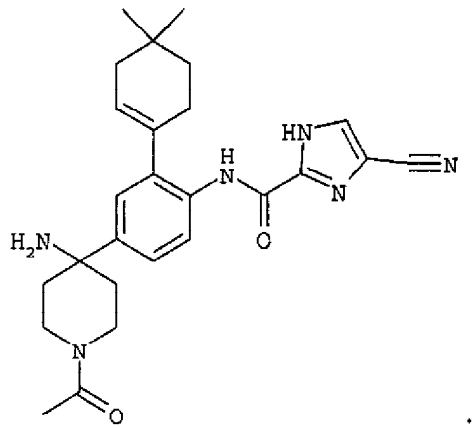
;

45

50



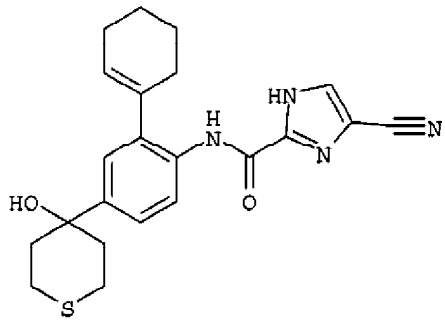
5



10

;

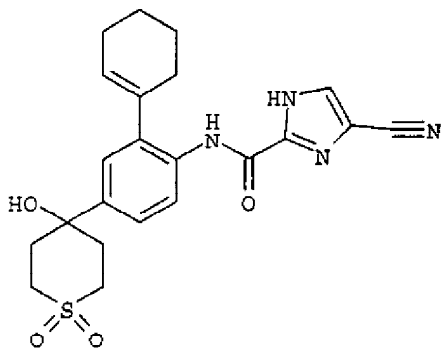
15



20

;

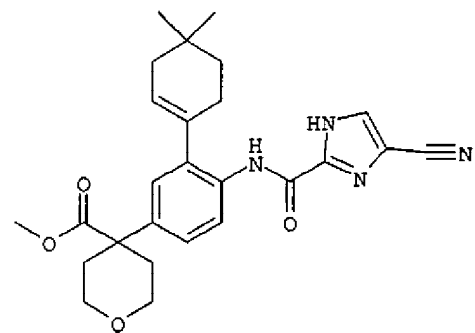
25



30

;

35



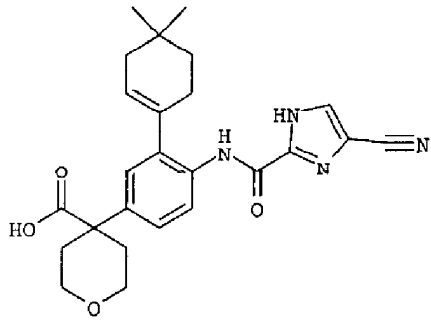
40

;

45

50

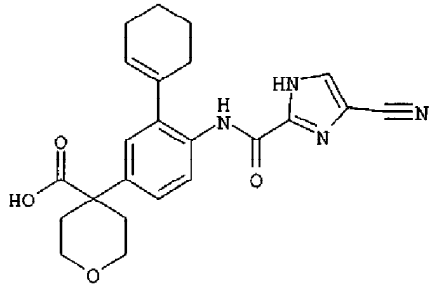
5



10

;

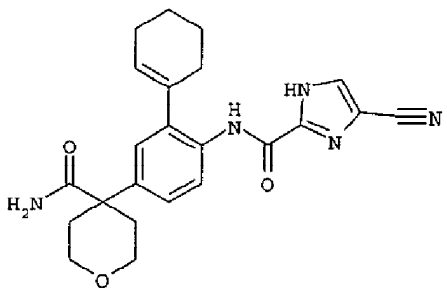
15



20

;

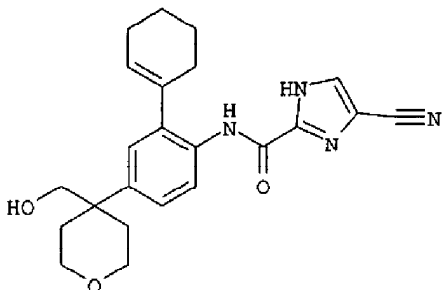
25



30

;

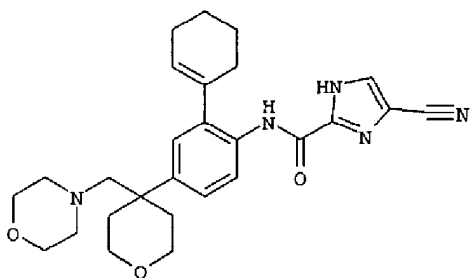
35



40

;

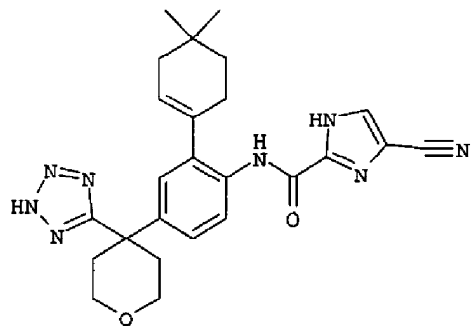
45



50

;

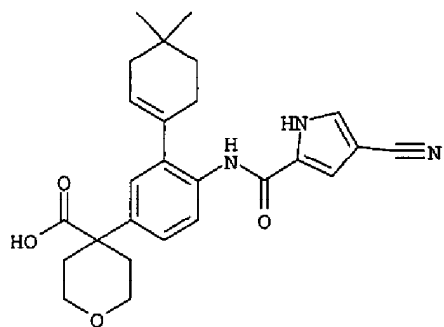
5



10

;

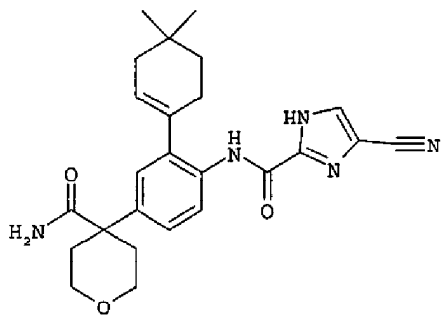
15



20

;

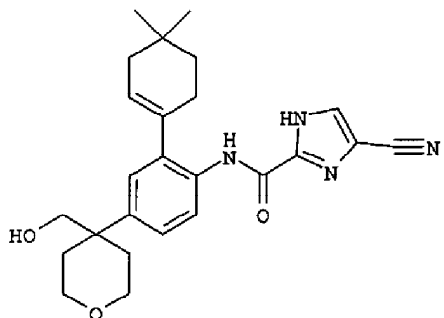
25



30

;

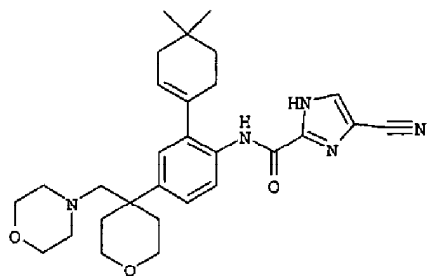
35



40

;

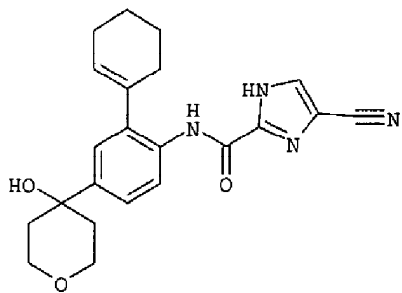
45



50

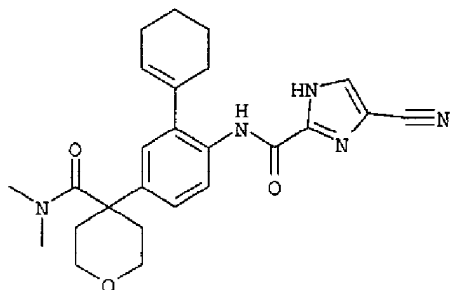
;

5



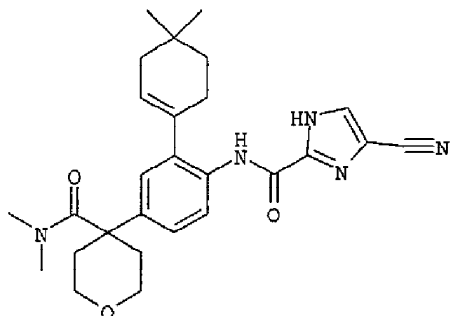
;

10



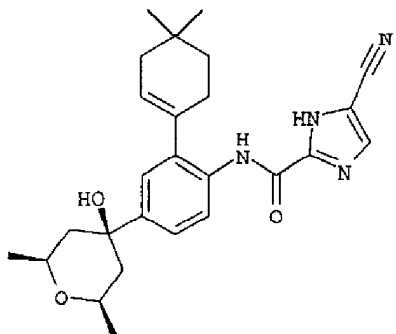
;

20



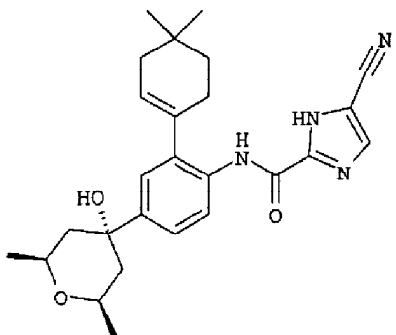
;

30



;

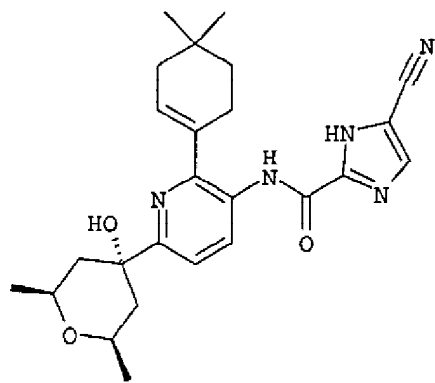
40



;

50

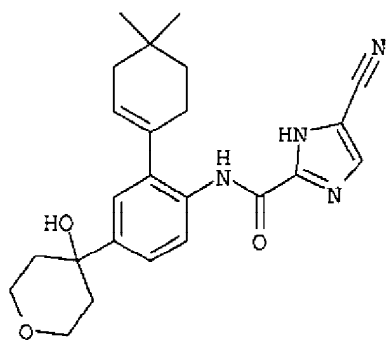
5



10

;

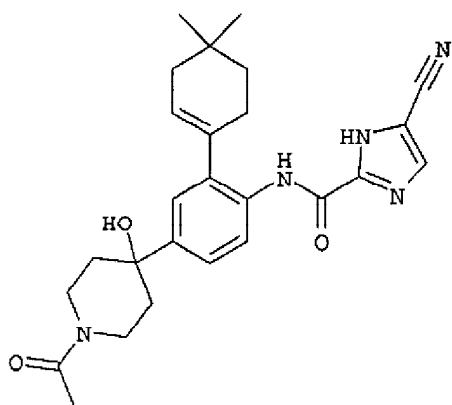
15



20

;

25



30

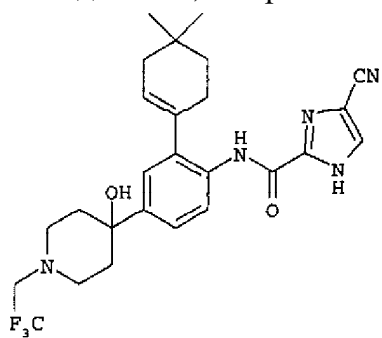
;

35

и его фармацевтически приемлемые соли.

7. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

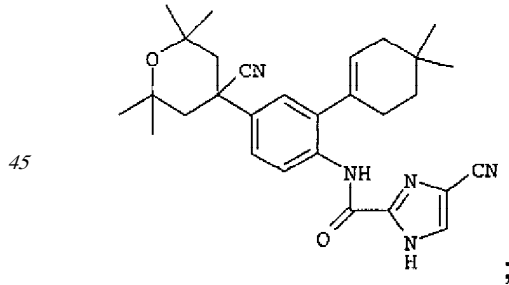
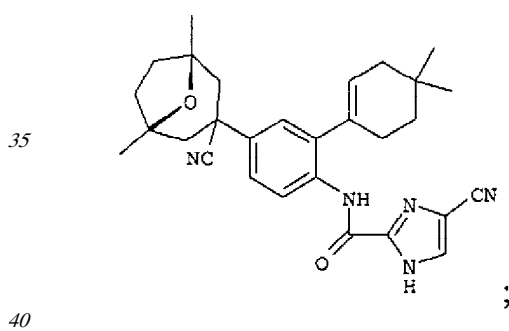
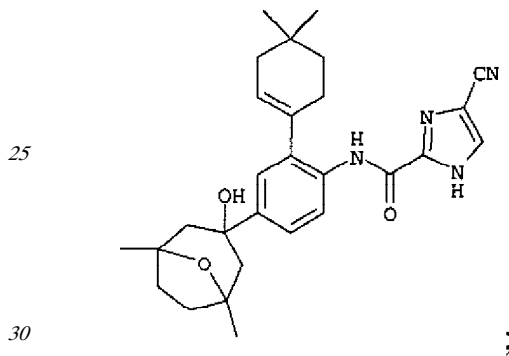
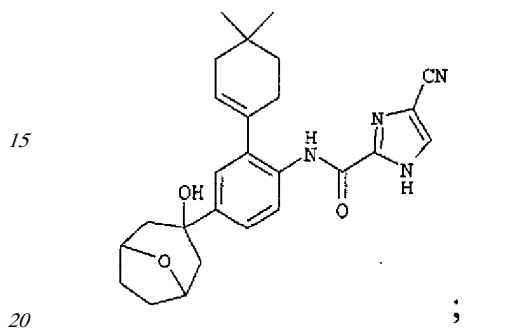
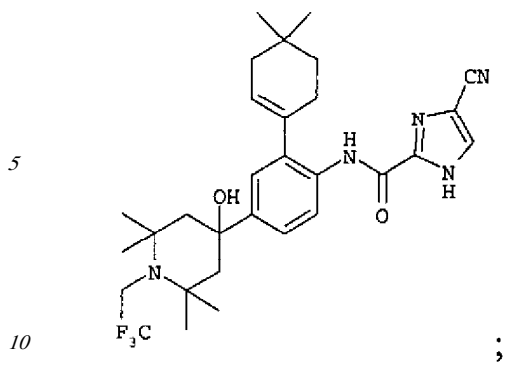
40



45

;

50



и его фармацевтически приемлемые соли.

8. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей протеинтерозинкиназу c-fms активностью, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

9. Способ лечения воспаления у млекопитающего, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения по п.1.

5 10. Способ лечения аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и другие формы воспалительного артрита, псориаз, синдром Шегрена, рассеянный склероз или увеит, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в подобном лечении, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения по п.1.

10

15

20

25

30

35

40

45

50