

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к некоторым 1,2,3-тризамещенным арильным и гетероарильным производным, которые представляют собой модуляторы метаболизма глюкозы. Соответственно, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы при профилактике или лечении расстройств метаболизма и их осложнений, таких как диабет и ожирение.

Уровень техники

Сахарный диабет представляет собой серьезное заболевание, которым страдают более 100 миллионов людей по всему миру. В Соединенных Штатах имеется более чем 12 миллионов диабетиков, при этом каждый год 600000 новых случаев диагностируется.

Сахарный диабет представляет собой диагностический термин для группы расстройств, отличающихся аномальным гомеостазом глюкозы, приводящим к повышенному уровню сахара в крови. Существует множество типов диабета, но двумя наиболее распространенными являются тип I (упоминаемый также как инсулинозависимый сахарный диабет или IDDM) и тип II (упоминаемый также как инсулинезависимый сахарный диабет или NIDDM).

Этиология различных типов диабета не является одной и той же, однако, тот, кто страдает диабетом, имеет две общих вещи: перепроизводство глюкозы печенью и очень маленькая способность, или отсутствие, ее к перемещению глюкозы из крови в клетки, где она становится главным топливом для тела.

Люди, которые не имеют диабета, полагаются на инсулин, гормон, производимый в поджелудочной железе, для перемещения глюкозы из крови в клетки тела. Однако люди, которые имеют диабет, либо не производят инсулина, либо не могут эффективно использовать инсулин, который они производят; по этой причине они не могут перемещать глюкозу в свои клетки. Глюкоза аккумулируется в крови, вызывая состояние, называемое гипергликемией, и со временем вызывающее серьезные проблемы со здоровьем.

Диабет представляет собой синдром с взаимосвязанными метаболическими, сосудистыми и нейропатическими компонентами. Метаболический синдром, как правило, характеризуемый гипергликемией, включает в себя изменения в метаболизме углеводов, жиров и белков, вызываемые отсутствием или заметным понижением секреции инсулина и/или неэффективным действием инсулина. Сосудистый синдром состоит из аномалий в кровеносных сосудах, приводящих к сердечно-сосудистым, ретинальным и почечным осложнениям. Аномалии в периферической и автономной нервной системе также представляют собой часть диабетического синдрома.

Люди с IDDM, которые составляют примерно от 5 до 10% от тех, кто имеет диабет, не производят инсулин и по этой причине должны делать инъекции инсулина для поддержания у них нормальных уровней глюкозы. IDDM отличается низкими или недетектируемыми уровнями эндогенного производства инсулина, вызываемыми разрушением инсулинпродуцирующих β клеток в поджелудочной железе, характеристикой, которая легче всего отличает IDDM от NIDDM. IDDM, еще называемый ювенильным диабетом, поражает как молодых, так и пожилых людей.

Приблизительно 90-95% людей с диабетом имеют диабет II типа (или NIDDM). Субъекты с NIDDM производят инсулин, но клетки в их телах являются нечувствительными к инсулину: клетки не реагируют соответствующим образом на гормон, так что у них в крови аккумулируется глюкоза. NIDDM отличается относительной диспропорцией между эндогенным производством инсулина и потребностями в инсулине, что приводит к повышению уровней глюкозы в крови. В противоположность IDDM, при NIDDM всегда имеется некоторое эндогенное производство инсулина; многие пациенты с NIDDM имеют нормальные или даже повышенные уровни инсулина в крови, в то время как другие пациенты с другим видом NIDDM имеют нарушенное производство инсулина (Rotwein, R. et al. N. Engl. J. Med. 308, 65-71 (1983)). Большинство людей с диагнозом NIDDM находятся в возрасте 30 лет или старше, и половина всех новых случаев составляют люди в возрасте 55 лет и старше. При сравнении белых и азиатов, NIDDM является более распространенным среди коренных американцев, афроамериканцев, латиноамериканцев и испанцев. В дополнение к этому, наступление болезни может быть незаметным или даже клинически не наблюдаемым, что делает диагностику сложной.

Первичное патогенное повреждение при NIDDM остается непонятным. Многие предполагают, что начальным событием является первичная нечувствительность периферических тканей к инсулину. Генетические эпидемиологические исследования поддерживают эту точку зрения. Подобным же образом, аномалии секреции инсулина рассматриваются в качестве первичного дефекта при NIDDM. Является вероятным, что оба явления вносят важный вклад в процесс заболевания (Rimoin, D. L. et al. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics 3rd Ed. 1:1401-1402 (1996)).

Многие люди с NIDDM ведут малоподвижный образ жизни и являются тучными; их масса является приблизительно на 20% большей, чем рекомендованная масса для их роста и телосложения. Кроме того, ожирение характеризуется гиперинсулинемией и нечувствительностью к инсулину, особенностью, которая является общей для NIDDM, гипертонии и атеросклероза.

Ожирение и диабет находятся среди наиболее распространенных проблем со здоровьем у людей в промышленно развитых обществах. В промышленно развитых странах треть популяции имеет избыточ-

ную массу по меньшей мере 20%. В Соединенных Штатах процент тучных людей увеличился с 25% в конце 1970 годов до 33%, в начале 1990 годов. Ожирение представляет собой один из наиболее важных факторов риска для NIDDM. Имеются различные определения ожирения, но, как правило, субъект, весящий по меньшей мере на 20% больше, чем рекомендованная масса для его/ее роста и телосложения, рассматривается как тучный. Риск развития NIDDM утраивается у субъектов с избытком массы 30%, и от трети до четверти страдающих NIDDM имеют избыточную массу.

Ожирение, которое является результатом дисбаланса между потреблением калорий и расходом энергии, хорошо коррелирует с нечувствительностью к инсулину и диабетом у экспериментальных животных и людей. Однако молекулярные механизмы, которые вовлекаются в синдромы ожирения-диабета, не являются ясными. В течение раннего развития ожирения, увеличение секреции инсулина уравновешивает нечувствительность к инсулину и защищает пациентов от гипергликемии (Le Stunff et al. *Diabetes* 43, 696-702 (1989)). Однако через несколько десятилетий функционирование β -клеток ухудшается, и инсулиннезависимый диабет развивается примерно у 20% популяции тучных людей (P. *Diab. Metab. Rev.* 5, 505-509 (1989)) и (Brancati, F. L. et al., *Arch. Intern. Med.* 159, 957-963 (1999)). Из-за его преобладания в современных сообществах, ожирение, таким образом, становится ведущим фактором риска для NIDDM (Hill, J. O. et al., *Science* 280, 1371-1374 (1998)). Однако факторы, которые предрасполагают часть пациентов к изменению секреции инсулина в ответ на аккумуляцию жиров, остаются неизвестными.

Когда кто-либо классифицируется как имеющий избыточную массу или тучный, это, как правило, определяется на основе их индекса массы тела (BMI), который вычисляется посредством деления массы тела (кг) на квадрат роста (m^2). Таким образом, единицы BMI представляют собой kg/m^2 , и можно вычислить диапазон значений BMI, ассоциируемый с минимальной смертностью, для каждого десятилетия жизни. Избыточная масса определяется как BMI в диапазоне 25-30 kg/m^2 , а ожирение, как BMI, больший, чем 30 kg/m^2 (см. таблицу ниже). С этим определением имеются проблемы, в том, что оно не принимает во внимание то, какую часть массы тела составляют мышцы, по отношению к жиру (адипозной ткани). Чтобы учесть это, ожирение также может определяться на основе содержания жиров в теле: более чем 25 и 30% у мужчин и женщин соответственно.

Классификация массы с помощью индекса массы тела (BMI)

| BMI | Классификация |
|-----------|-------------------------------------|
| <18,5 | Недостаточная масса |
| 18,5-24,9 | Нормальная масса |
| 25,0-29,9 | Избыточная масса |
| 30,0-34,9 | Ожирение (Класс I) |
| 35,0-39,9 | Ожирение (Класс II) |
| >40 | Исключительное ожирение (Класс III) |

При увеличении BMI имеется повышенный риск смерти от множества причин, который является независимым от других факторов риска. Наиболее распространенными заболеваниями при ожирении являются сердечно-сосудистое заболевание (в частности, гипертония), диабет (ожирение отягощает развитие диабета), заболевание желчного пузыря (в частности, рак) и заболевания репродуктивной системы. Исследования показывают, что даже самое незначительное уменьшение массы тела может соответствовать значительному уменьшению риска развития заболевания коронарных сосудов сердца.

Соединения, имеющиеся на рынке в качестве агентов против ожирения, включают в себя Orlistat (XENICALTM) и Sibutramine. Orlistat (ингибитор липазы) непосредственно ингибирует поглощение жиров и имеет тенденцию к индуцированию большой вероятности неприятных (хотя и относительно безвредных) побочных эффектов, таких как диарея. Sibutramine (смешанный ингибитор повторного извлечения 5-HT/норадреналина) может увеличивать кровяное давление и скорость сердцебиения у некоторых пациентов. Ингибиторы высвобождения/повторного извлечения серотонина фенфлурамин (PondiminTM) и дексфенфлурамин (ReduxTM), согласно сообщениям, уменьшают потребление пищи и массу тела в течение продолжительного периода времени (больше чем 6 месяцев). Однако оба продукта были отозваны после сообщений о предварительных данных об аномалиях сердечных клапанов, связанных с их использованием. Соответственно, существует необходимость в разработке более безопасного агента против ожирения.

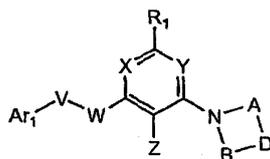
Ожирение значительно увеличивает также риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Коронарная недостаточность, атеросклеротическое заболевание и сердечная недостаточность находятся на переднем крае сердечно-сосудистых осложнений, вызываемых ожирением. Согласно оценкам, если популяция в целом имеет идеальную массу, риск коронарной недостаточности уменьшился бы на 25%, а риск сердечной недостаточности и случаев поражения сосудов головного мозга - на 35%. Вероятность заболеваний коронарных сосудов удваивается у субъектов в возрасте менее 50 лет, которые имеют избыток массы 30%. Пациент с диабетом будет иметь сокращение срока жизни 30%. В возрасте после 45 лет

люди с диабетом имеют примерно в три раза большую вероятность, чем люди без диабета, получить серьезное заболевание сердца, и увеличение вероятности, до пяти раз, получить инсульт. Эти данные подчеркивают взаимосвязи между факторами риска для NIDDM и заболеваниями коронарных сосудов сердца и потенциальное значение общего подхода к предотвращению этих состояний на основе предотвращения этих состояний, на основе предотвращения ожирения (Perry, I. J. et al., BMJ310, 560-564 (1995)).

Диабет также сказывается на развитии заболеваний почек, заболеваний глаз и на проблемах с центральной нервной системой. Заболевание почек, также называемое нефропатией, происходит, когда "фильтрующий механизм" почек повреждается, и белок поступает в мочу в избыточных количествах и, возможно, почки отказывают. Диабет также представляет собой ведущую причину повреждения сетчатки на глазном дне и увеличивает риск катаракты и глаукомы. Наконец, диабет ассоциируется с повреждением нервов, в особенности, в бедрах и стопах, которое отрицательно влияет на способность чувствовать боль и способствует серьезным инфекциям. Все вместе, осложнения диабета представляют собой одну из ведущих национальных причин смерти.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые связывают и модулируют активность GPCR (G-протеин спаренных рецепторов), упоминаемых здесь как RUP3, и к их использованию. Термин RUP3, как здесь используется, включает в себя последовательности человека, находящиеся в GeneBank, номер доступа XM_066873, их природные аллельные варианты, ортологи млекопитающих и рекомбинантные мутанты. Предпочтительный RUP3 человека для использования при скрининге и исследовании соединений по настоящему изобретению предусматривается в нуклеотидной последовательности Seq. ID.No:1 и в соответствующей аминокислотной последовательности Seq. ID.No:2. Один из аспектов настоящего изобретения охватывает 1,2,3-тризамещенные арильные и гетероарильные производные, как показано в формуле (Ia)



(Ia)

или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват,

где A и B независимо представляют собой C₁₋₃ алкилен, необязательно замещенный 1-4 метильными группами;

D представляет собой O, S, S(O), S(O)₂, CR₂R₃ или N-R₂;

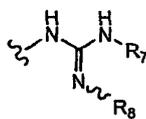
V выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкилена, этинилена и C₁₋₂ гетероалкилена, где каждый из них является необязательно замещенным 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₁₋₄ алкокси, карбокси, циано, C₁₋₃ галогеналкила и галогена; или V отсутствует; W представляет собой NR₄, O, S, S(O) или S(O)₂; или W отсутствует;

X представляет собой N или CR₅;

Y представляет собой N или CR₆;

Z выбран из группы, состоящей из C₁₋₅ ацила, C₁₋₅ ацилокси, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₃ алкила, C₁₋₄ алкилкарбоксамиды, C₁₋₄ алкилтиокарбоксамиды, C₁₋₄ алкилсульфонамида, C₁₋₄ алкилсульфинила, C₁₋₄ алкилсульфонилтио, C₁₋₄ алкилтио, C₁₋₄ алкилтиоуреила, C₁₋₄ алкилуреила, amino, C₁₋₂ алкиламино, C₂₋₄ диалкиламино, карбо-C₃₋₆-алкокси, карбоксамиды, карбокси, циано, C₄₋₈ диациламино, C₂₋₆ диалкилкарбоксамиды, C₁₋₄ диалкилтиокарбоксамиды, C₂₋₆ диалкилсульфонамида, C₁₋₄ диалкилсульфонилтио, C₁₋₄ диалкилсульфиниламино, формила, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ галогеналкилкарбоксамиды, C₁₋₄ галогеналкилсульфинила, C₁₋₄ галогеналкилсульфонилтио, C₁₋₄ галогеналкилтио, галогена, арила, гетероцикла, гетероарила, гидроксиды, гидроксилтио, нитро и тетразолила, где C₁₋₈ алкил и C₁₋₅ ацил являются, каждый, необязательно замещенными 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₅ ацила, C₁₋₅ ацилокси, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкилкарбоксамиды, C₁₋₄ алкилсульфонамида, C₁₋₄ алкилсульфинила, C₁₋₄ алкилсульфонилтио, C₁₋₄ алкилтио, C₁₋₄ алкилуреила, amino, C₁₋₂ алкиламино, C₂₋₄ диалкиламино, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамиды, карбокси, циано, формила, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ галогеналкилсульфинила, C₁₋₄ галогеналкилсульфонилтио, C₁₋₄ галогеналкилтио, галогена, гидроксиды, гидроксилтио и нитро; или

Z представляет собой группу формулы (A)



(A)

где R₇ представляет собой H, C₁₋₈ алкил или C₃₋₆ циклоалкил;

R_8 представляет собой H, нитро или нитрил;

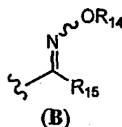
Ar_1 представляет собой арил или гетероарил, где каждый из них является необязательно замещенным R_9-R_{13} ;

R_1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} ацилокси, C_{2-6} алкенила, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамид, C_{2-6} алкинила, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкилуреила, amino, C_{1-4} алкиламино, C_{2-8} диалкиламино, карбоксамид, циано, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} диалкилкарбоксамид, C_{2-6} диалкилсульфонамида, галогена, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилсульфинила, C_{1-4} галогеналкилсульфонила, C_{1-4} галогеналкилтио и гидроксила;

R_2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} ацила, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкил, C_{1-4} алкилкарбоксамид, C_{1-4} алкилтиокарбоксамид, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, amino, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамид, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} диалкилкарбоксамид, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, галогена, гетероарила, гидроксила и фенила; и где C_{1-8} алкил, гетероарил и фенил являются, каждый, необязательно замещенными 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} алкилкарбоксамид, C_{1-4} алкилтиокарбоксамид, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} алкилуреила, amino, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамид, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} -алкилена, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} -гетероалкилена, C_{2-8} диалкиламино, C_{2-6} диалкилкарбоксамид, C_{1-4} диалкилтиокарбоксамид, C_{2-6} диалкилсульфонамида, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилсульфинила, C_{1-4} галогеналкилсульфонила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилтио, галогена, гетероцикла, гидроксила, гидроксиламино и нитро; или

R_2 представляет собой $-Ar_2-Ar_3$, где Ar_2 и Ar_3 независимо представляют собой арил или гетероарил, каждый из которых является необязательно замещенным 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из H, C_{1-5} ацила, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамид, C_{1-4} алкилтиокарбоксамид, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, amino, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамид, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} диалкилкарбоксамид, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, галогена, гидроксила и нитро; или

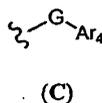
R_2 представляет собой группу формулы (B)



где R_{14} представляет собой C_{1-8} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R_{15} представляет собой F, Cl, Br или CN; или

R_2 представляет собой группу формулы (C)



где G представляет собой C=O, $CR_{16}R_{17}$, O, S, S(O), S(O)₂; где R_{16} и R_{17} независимо представляют собой H или C_{1-8} алкил; и

Ar_4 представляет собой фенил или гетероарил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамид, C_{1-4} алкилтиокарбоксамид, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} алкилуреила, amino, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамид, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} диалкилкарбоксамид, C_{1-4} диалкилтиокарбоксамид, C_{2-6} диалкилсульфонамида, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилсульфинила, C_{1-4} галогеналкилсульфонила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилтио, галогена, гетероарила, гидроксила, гидроксиламино и нитро;

R_3 представляет собой H, C_{1-8} алкил, C_{1-4} алкокси, галоген или гидроксил;

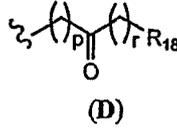
R_4 представляет собой H или C_{1-8} алкил;

R_5 и R_6 независимо представляют собой H, C_{1-8} алкил или галоген;

R_9 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-5} ацилокси, C_{2-6} алкенила, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} алкилкарбоксамид, C_{2-6} алкинила, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкилуреила, amino, арилсульфонила, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамид, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} диалкиламино, C_{2-6} диалкилкарбоксамид, C_{2-6} диалкилсульфонамида, галогена, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилсульфинила, C_{1-4} галогеналкилсульфонила, C_{1-4} галогеналкилтио, гетероцикла, гетероциклсульфонила, гетероарила, гидроксила, нитро, C_{4-7} оксоциклоалкила, фенокси, фенила, сульфонамида и сульфоново́й кислоты, и где C_{1-5} ацил, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкил, C_{1-4} алкилсульфонамид, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил,

фенокси и фенил являются, каждый, необязательно замещенными 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₅ ацила, C₁₋₅ ацилокси, C₂₋₆ алкенила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкилкарбоксамид, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₄ алкилсульфонамида, C₁₋₄ алкилсульфинила, C₁₋₄ алкилсульфонила, C₁₋₄ алкилтио, C₁₋₄ алкилуреила, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамид, карбокси, циано, C₃₋₆ циклоалкила, C₂₋₆ диалкилкарбоксамид, галогена, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ галогеналкилсульфинила, C₁₋₄ галогеналкилсульфонила, C₁₋₄ галогеналкилтио, гетероарила, гетероцикла, гидроксила, нитро и фенила; или

R₉ представляет собой группу формулы (D)



где p и r представляют собой независимо 0, 1, 2 или 3;

R₁₈ представляет собой H, C₁₋₅ ацил, C₂₋₆ алкенил, C₁₋₈ алкил, C₁₋₄ алкилкарбоксамид, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₄ алкилсульфонамид, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамид, карбокси, циано, C₃₋₆ циклоалкил, C₂₋₆ диалкилкарбоксамид, галоген, гетероарил или фенил, и где гетероарил и фенил являются, каждый, необязательно замещенными 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄ алкокси, amino, C₁₋₄ алкиламино, C₂₋₆ алкинила, C₂₋₆ диалкиламино, галогена, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ галогеналкила и гидроксила; и

R₁₀-R₁₃ являются независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₅ ацила, C₁₋₅ ацилокси, C₂₋₆ алкенила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₈ алкила, C₁₋₄ алкилкарбоксамид, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₄ алкилсульфонамида, C₁₋₄ алкилсульфинила, C₁₋₄ алкилсульфонила, C₁₋₄ алкилтио, C₁₋₄ алкилуреила, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамид, карбокси, циано, C₃₋₆ циклоалкила, C₂₋₆ диалкилкарбоксамид, галогена, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ галогеналкилсульфинила, C₁₋₄ галогеналкилсульфонила, C₁₋₄ галогеналкилтио, гидроксила и нитро; или две соседних группы R₁₀-R₁₁ вместе с Ag₁ образуют 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную, циклоалкенильную или гетероциклическую группу, где 5-, 6- или 7-членная группа является необязательно замещенной галогеном.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя способы для профилактики или лечения расстройств метаболизма у пациента, включающие в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя способы контроля или уменьшения набора массы у пациента, включающие в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя способы модулирования рецептора RUP3, включающие в себя приведение в контакт рецептора с соединением по настоящему изобретению.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя способы модулирования рецептора RUP3 у пациента, включающие в себя приведение в контакт рецептора с соединением по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой агонист. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой обратный агонист.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя способы модулирования рецептора RUP3 у пациента, включающие в себя приведение в контакт рецептора с соединением по настоящему изобретению, где модулирование рецептора RUP3 представляет собой профилактику или лечение расстройства метаболизма.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя способы модулирования рецептора RUP3 у пациента, включающие в себя приведение в контакт рецептора с соединением по настоящему изобретению, где модулирование рецептора RUP3 контролирует или уменьшает набор массы у пациента.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя использование соединений по настоящему изобретению для производства медикамента, для использования при профилактике или лечении расстройства метаболизма.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя использование соединений по настоящему изобретению для производства медикамента, для использования при контроле или уменьшении набора массы у пациента.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединениям по настоящему изобретению, как здесь описывается, для использования в способах лечения человека или животного с помощью терапии.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединениям по настоящему изобретению, как здесь описано, для использования в способах профилактики или лечения расстройства метаболизма у человека или животного с помощью терапии.

В некоторых вариантах осуществления расстройство метаболизма представляет собой диабет типа I, типа II, нарушенную толерантность к глюкозе, нечувствительность к инсулину, гипергликемию, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, дислипидемию, синдром X или метаболический синдром.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к способам производства фармацевтических композиций, включающим в себя смешивание по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1А изображает RT-PCR анализ экспрессии RUP3 в тканях человека. Анализируют, в целом, ткани двадцати двух (22) людей.

Фиг. 1В изображает цДНК Дот-Блот анализ экспрессии RUP3 в тканях человека.

Фиг. 1С изображает анализ RUP3 посредством RT-PCR на изолированных островках Лангерханса поджелудочной железы человека.

Фиг. 1D изображает анализ экспрессии RUP3 с помощью цДНК, происходящей от крысы, с помощью RT-PCR.

Фиг. 2А изображает поликлональное антитело анти-RUPS, полученное на кроликах.

Фиг. 2В изображает экспрессию RUP3 в инсулинпродуцирующих β -клетках островков поджелудочной железы.

Фиг. 3 изображает функциональные активности RUP3 *in vitro*.

Фиг. 4А изображает РНК-блот RUP3.

Фиг. 4В изображает как агонист RUP3, соединение В84, стимулирует производство цАМФ в клетках НИТ, при уровне, сравнимом с тем, который наблюдается для активатора аденилциклазы форсколина.

Фиг. 4С изображает как агонист RUP3, соединение В84, стимулирует секрецию инсулина в клетках НИТ, экспонируемых для 15 мМ глюкозы, при уровне, сравнимом с тем, который наблюдается для активатора аденилциклазы форсколина.

Фиг. 4D изображает два соединения RUP3, соединения А48 и А51 (при концентрации 10 мкМ), и увеличение глюкозависимого высвобождения инсулина по сравнению с контролем.

Фиг. 5А изображает эффекты *in vivo* агониста RUP3 (соединение В70) на гомеостаз глюкозы у мышей и, в частности, воздействие агониста RUP3 зависимым от дозы образом на понижение глюкозы в крови после сахарной нагрузки.

Фиг. 5В изображает острую реакцию db мышей на агонист RUP3 и Ех-4. Фиг. 5В изображает как соединение В70 и Ех-4 значительно уменьшает уровни глюкозы по сравнению с контролем с помощью носителя.

Фиг. 6 изображает репрезентативную схему для синтеза соединений по настоящему изобретению.

Определения

В научной литературе, которая относится к рецепторам, принят ряд терминов для упоминания лигандов, имеющих различные воздействия на рецепторы. Для ясности и краткости в настоящем патентном документе будут приняты следующие определения.

Агонисты должны означать остатки, которые активируют межклеточный отклик, когда они связываются с рецептором, или улучшают связывание ГТФ с мембранами.

Сокращенные наименования аминокислот, используемые здесь, приведены в табл. 1.

Таблица 1

| | | |
|-----------------------|-----|---|
| АЛАНИН | ALA | A |
| АРГИНИН | ARG | R |
| АСПАРАГИН | ASN | N |
| АСПАРАГИНОВАЯ КИСЛОТА | ASP | D |
| ЦИСТЕИН | CYS | C |
| ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА | GLU | E |
| ГЛУТАМИН | GLN | Q |
| ГЛИЦИН | GLY | G |
| ГИСТИДИН | HIS | H |
| ИЗОЛЕЙЦИН | ILE | I |
| ЛЕЙЦИН | LEU | L |
| ЛИЗИН | LYS | K |
| МЕТИОНИН | MET | M |
| ФЕНИЛАЛАНИН | PHE | F |
| ПРОЛИН | PRO | P |
| СЕРИН | SER | S |
| ТРЕОНИН | THR | T |
| ТРИПТОФАН | TRP | W |
| ТИРОЗИН | TYR | Y |
| ВАЛИН | VAL | V |

Химическая группа, остаток или радикал.

Термин "C₁₋₅ ацил" обозначает алкильный радикал, присоединенный к карбонилу, где определение алкила имеет такое же определение, как здесь описано; некоторые примеры включают в себя формил, ацетил, пропионил, бутаноил, изобутаноил, пентаноил, гексаноил, гептаноил и т.п.

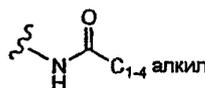
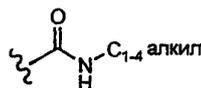
Термин "C₁₋₅ ацилокси" обозначает ацильный радикал, присоединенный к атому кислорода, где ацил имеет такое же определение, как здесь описано; некоторые примеры включают в себя ацетилокси, пропионилокси, бутаноилокси, изобутаноилокси и т.п.

Термин "C₂₋₆ алкенил" обозначает радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, где присутствует по меньшей мере одна двойная связь углерод-углерод, некоторые варианты осуществления содержат от 2 до 4 атомов углерода, некоторые варианты осуществления содержат от 2 до 3 атомов углерода, и некоторые варианты осуществления содержат 2 атома углерода. Термином "алкенил" охватываются как E, так и Z изомеры. Кроме того, термин "алкенил" включает в себя ди- и триалкенилы. Соответственно, если присутствует более чем одна двойная связь, тогда все связи могут представлять собой E или Z изомеры, или смеси E и Z изомеров. Примеры алкенила включают в себя винил, аллил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2,4-гексадиенил и т.п.

Термин "C₁₋₄ алкокси", как он здесь используется, обозначает алкильный радикал, как здесь определено, присоединенный непосредственно к атому кислорода. Примеры включают в себя метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, изобутокси и т.п.

Термин "C₁₋₈ алкил" обозначает углеродный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 8 атомов углерода, некоторые варианты осуществления содержат от 1 до 6 атомов углерода, некоторые варианты осуществления содержат от 1 до 3 атомов углерода, и некоторые варианты осуществления содержат 1 или 2 атома углерода. Примеры алкила включают в себя метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, амил, трет-амил, н-пентил и т.п.

Термин "C₁₋₄ алкилкарбоксамидо" обозначает отдельную алкильную группу, присоединенную к амиду, где алкил имеет такое же определение, как имеется здесь. C₁₋₅ алкилкарбоксамидо может быть представлено следующим:

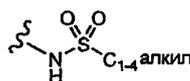
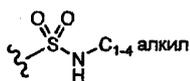


Примеры включают в себя N-метилкарбоксамид, N-этилкарбоксамид, N-(изопропил)карбоксамид и т.п.

Термин "C₁₋₃ алкилен" относится к двухвалентной углеродной группе с прямой цепью, такой как -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-.

Термин "C₁₋₄ алкилсульфинил" обозначает алкильный радикал, присоединенный к сульфоксидному радикалу формулы -S(O)-, где алкильный радикал имеет такое же определение, как здесь описано. Примеры включают в себя метилсульфинил, этилсульфинил и т.п.

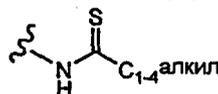
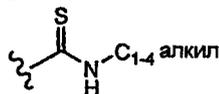
Термин "C₁₋₄ алкилсульфонамид" относится к группам



Термин "C₁₋₄ алкилсульфонил" обозначает алкильный радикал, присоединенный к сульфоновому радикалу формулы -S(O)₂-, где алкильный радикал имеет такое же определение, как здесь описано. Примеры включают в себя метилсульфонил, этилсульфонил и т.п.

Термин "C₁₋₄ алкилтио" обозначает алкильный радикал, присоединенный к сульфиду формулы -S-, где алкильный радикал имеет такое же определение, как здесь описано. Примеры включают в себя метилсульфанил (т.е. CH₃S-), этилсульфанил, изопропилсульфанил и т.п.

Термин "C₁₋₄ алкилтиокарбоксамид" обозначает тиоамид следующей формулы:



Термин "C₁₋₄ алкилтиоуреил" обозначает группу формулы: -NC(S)N-, где один или оба атома азота замещены одинаковыми или различными алкильными группами, и алкил имеет такое же определение, как здесь описано. Примеры алкилтиоуреила включают в себя CH₃NHC(O)NH-, NH₂C(O)NCH₃-, (CH₃)₂N(O)NH-, (CH₃)₂N(O)NH-, (CH₃)₂N(O)NCH₃-, CH₃CH₂NHC(O)NH-; CH₃CH₂NHC(O)NCH₃- и т.п.

Термин "C₁₋₄ алкилуреил" обозначает группу формулы -NC(O)N-, где один или оба атома азота замещены одинаковыми или различными алкильными группами, где алкил имеет такое же определение, как здесь описано. Примеры алкилуреила включают в себя CH₃NHC(O)NH-, NH₂C(O)NCH₃-, (CH₃)₂N(O)NH-, (CH₃)₂N(O)NH-, (CH₃)₂N(O)NCH₃-, CH₃CH₂NHC(O)NH-, CH₃CH₂NHC(O)NCH₃- и т.п.

Термин "C₂₋₆ алкинил" обозначает радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод, некоторые варианты осуществления содержат от 2 до 4 атомов углерода, некоторые варианты осуществления содержат от 2 до 3 атомов углерода, и некоторые варианты осуществления содержат 2 атома углерода. Примеры алкинила включают в себя этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил и т.п. Термин "алкинил" включают в себя ди- и триины.

Термин "амино" обозначает группу -NH₂.

Термин "C₁₋₄ алкиламино" обозначает один алкильный радикал, присоединенный к аминорадикалу, где алкильный радикал имеет такое же значение, как здесь описано. Некоторые примеры включают в себя метиламино, этиламино, пропиламино и т.п.

Термин "арил" обозначает ароматический кольцевой радикал, содержащий от 6 до 10 атомов углерода в кольце. Примеры включают в себя фенил и нафтил.

Термин "арилалкил" определяет C₁-C₄ алкилен, такой как -CH₂-, -CH₂CH₂- и т.п., который является дополнительно замещенным арильной группой. Примеры "арилалкила" включают в себя бензил, фенетил и т.п.

Термин "арилкарбоксамидо" обозначает отдельную арильную группу, присоединенную к амину амида, где арил имеет такое же определение, как имеется здесь. Пример представляет собой N-фенилкарбоксамид.

Термин "арилуреил" обозначает группу -NC(O)N-, где один из атомов азота является замещенным арилом.

Термин "бензил" обозначает группу -CH₂C₆H₅.

Термин "карбо-C₁₋₆-алкокси" относится к алкиловому эфиру карбоновой кислоты, где алкильная группа представляет собой C₁₋₆ алкил. Примеры включают в себя карбометокси, карбоэтокси, карбоизопропокси и т.п.

Термин "карбоксамид" относится к группе -CONH₂.

Термин "карбоксии" или "карбоксил" обозначает группу -CO₂H; также упоминается как карбоновая кислота.

Термин "циано" обозначает группу -CN.

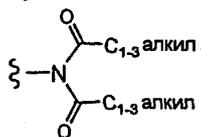
Термин "C₃₋₇ циклоалкенил" обозначает неароматический кольцевой радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода в кольце и по меньшей мере одну двойную связь; некоторые варианты осуществления включают в себя от 3 до 5 атомов углерода; некоторые варианты осуществления содержат от 3 до 4 атомов углерода. Примеры включают в себя циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентенил, циклогексенил и т.п.

Термин "C₃₋₇ циклоалкил" обозначает насыщенный кольцевой радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода; некоторые варианты осуществления содержат от 3 до 5 атомов углерода; некоторые варианты осуществления содержат от 3 до 4 атомов углерода. Примеры включают в себя циклопропил, циклобутыл, циклопентил, циклогексил и т.п.

Термин "C₃₋₆ циклоалкил-C_{1,3}-алкилен" обозначает насыщенный кольцевой радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, присоединенный к C_{1,3} алкилену, как здесь описано; некоторые варианты осуществе-

ствления содержат от 3 до 5 атомов углерода; некоторые варианты осуществления содержат от 3 до 4 атомов углерода. Примеры включают в себя циклопропил-CH₂-, циклопропил-CH₂CH₂-, циклобутил-CH₂-, циклопентил-CH₂-, циклогексил-CH₂- и т.п.

Термин "C₄₋₈ диацетиламино" обозначает аминогруппу, связанную с двумя ацильными группами, определенными здесь, где ацильные группы могут быть одинаковыми или различными, такую как



Репрезентативные диалкиламиногруппы включают в себя диацетиламино, дипропиониламино, ацилпропиониламино и т.п.

Термин "C₂₋₆ диалкиламино" обозначает амино, замещенную двумя одинаковыми или различными алкильными радикалами, где алкильный радикал имеет такое же определение, как здесь описано. Некоторые варианты осуществления представляют собой C₂₋₄ диалкиламиногруппы. Некоторые примеры включают в себя диметиламино, метилэтиламино, диэтиламино и т.п.

Термин "C₁₋₄ диалкилкарбоксамидо" или "C₁₋₄ диалкилкарбоксамид" обозначает два алкильных радикала, которые являются одинаковыми или различными, присоединенные к амидной группе, где алкил имеет такое же определение, как здесь описано. C₁₋₄ диалкилкарбоксамидо может быть представлена следующими группами:



Примеры диалкилкарбоксамидо включают в себя N,N-диметилкарбоксамид, N-метил-N-этилкарбоксамид и т.п.

Термин "C₂₋₆ диалкилсульфонамид" относится к одной из следующих групп, показанных ниже



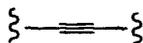
Термин "C₁₋₄ диалкилтиокарбоксамидо" или "C₁₋₄ диалкилтиокарбоксамид" обозначает два алкильных радикала, которые являются одинаковыми или различными, присоединенные к тиоамидной группе, где алкил имеет такое же определение, как здесь описано. C₁₋₄ диалкилтиокарбоксамидо может быть представлено следующими группами:



Примеры диалкилтиокарбоксамидо включают в себя N,N-диметилтиокарбоксамид, N-метил-N-этилтиокарбоксамид и т.п.

Термин "C₁₋₄ диалкилсульфониламино" относится к аминогруппе, связанной с двумя C₁₋₄ алкилсульфонильными группами, как здесь определено.

Термин "этинилен" относится к группе с тройной связью углерод-углерод, как представлено ниже



Термин "формил" относится к группе -CHO.

Термин "C₁₋₄ галогеналкокси" обозначает галогеналкил, как определено здесь, который непосредственно присоединен к кислороду, с образованием дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, пентафторэтокси и т.п.

Термин "C₁₋₄ галогеналкил" обозначает алкильную группу, определенную здесь, где алкил замещен галогенами, от одного атома до полного замещения, представленную формулой C_nF_{2n+1}; когда присутствует более одного атома галогена, они могут быть одинаковыми или различными и выбираться из F, Cl, Br или I. Некоторые варианты осуществления имеют от 1 до 3 атомов углерода. Примеры включают в себя фторметил, дифторметил, трифторметил, хлордифторметил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил и т.п.

Термин "C₁₋₄ галогеналкилкарбоксамид" обозначает алкилкарбоксамидную группу, определенную здесь, где алкил замещен галогенами от одного атома галогена до полного замещения, представленную формулой C_nF_{2n+1}, и n равно 1, 2, 3 или 4. Когда присутствует более одного атома галогена, они могут быть одинаковыми или различными и выбираться из F, Cl, Br или I. Примеры включают в себя 2-фторацетил, 2,2-дифторацетил, 2,2,2-трифторацетил, 2-хлор-2,2-дифторацетил, 3,3,3-трифторпропионил,

2,2,3,3,3-пентафторпропионил и т.п.

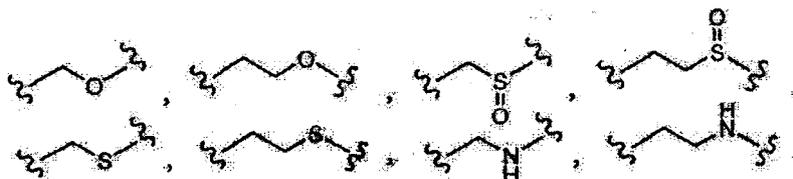
Термин " C_{1-4} галогеналкилсульфинил" обозначает галогеналкильный радикал, присоединенный к сульфоксиду формулы $-S(O)-$, где алкильный радикал имеет такое же определение, как здесь описано. Примеры включают в себя трифторметилсульфинил, 2,2,2-трифторэтилсульфинил, 2,2-дифторэтилсульфинил и т.п.

Термин " C_{1-4} галогеналкилсульфонил" обозначает галогеналкил, присоединенный к сульфону формулы $-S(O)_2-$, где галогеналкил имеет такое же определение, как здесь описано. Примеры включают в себя трифторметилсульфонил, 2,2,2-трифторэтилсульфонил, 2,2-дифторэтилсульфонил и т.п.

Термин " C_{1-4} галогеналкилтио" обозначает алкилтиорадикал, замещенный одним или несколькими атомами галогена. Примеры включают в себя трифторметилтио, 1,1-дифторэтилтио, 2,2,2-трифторэтилтио и т.п.

Термин "галоген" или "гало" обозначает группу фтора, хлора, брома или йода.

Термин " C_{1-2} гетероалкилен" относится к C_{1-2} алкилену, связанному с гетероатомом, выбранным из O, S, S(O), S(O)₂ и NH. Некоторые представленные примеры включают в себя группы следующих формул:

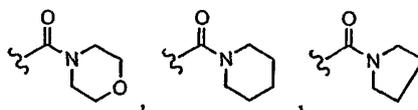


и тому подобное.

Термин "гетероарил" обозначает ароматическую кольцевую систему, которая может представлять собой единственное кольцо, два слитых кольца или три слитых кольца, содержащих атомы углерода и по меньшей мере один гетероатом в кольце, выбранный из O, S и N. Примеры гетероарильных групп включают в себя, но не ограничиваются этим, пиридил, бензофуранил, пирозинил, пиридазинил, пиримидинил, триазинил, хинолин, бензоксазол, бензотиазол, 1H-бензимидазол, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, 1H-имидазолил, [1,2,4]триазолил, [1,2,3]триазолил, [1,2,4]триазолил, пирролил, пиразолил, 1H-пиразолил, имидазолил, оксазолил, [1,3,4]оксадиазолил, [1,3,4]тиадиазолил, [1,2,4]оксадиазолил, [1,2,4]тиадиазолил, тетразолил, 1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндолил, [1,2,3]тиадиазол-4-ил и т.п.

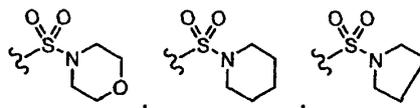
Термин "гетероцикл" обозначает неароматическое углеродное кольцо (т.е. циклоалкил или циклоалкенил, как определено здесь), где один, два или три атома углерода в кольце заменены гетероатомом, таким как O, S, N, где N может быть необязательно замещен H, C_{1-4} ацилом или C_{1-4} алкилом, и атомы углерода в кольце необязательно замещаются оксо или тиооксо, таким образом, формируя карбонильную или тиокарбонильную группу. Гетероциклическая группа представляет собой 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо. Примеры гетероциклической группы включают в себя, но не ограничиваются этим, азиридин-1-ил, азиридин-2-ил, азетидин-1-ил, азетидин-2-ил, азетидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-4-ил, морфолин-4-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-4-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-3-ил, [1,3]-диоксолан-2-ил и т.п. Дополнительные примеры гетероциклических групп представлены в табл. 2B, 2C, 2D, 2E, 2F и 2G, и так далее.

Термин "гетероциклическая карбоксамидо" обозначает гетероциклическую группу с атомом азота в кольце, где атом азота в кольце соединяется непосредственно с карбонилем, образуя амид. Примеры включают в себя



и тому подобное.

Термин "гетероциклический сульфонил" обозначает гетероциклическую группу с атомом азота в кольце, где атом азота в кольце соединяется непосредственно с группой SO₂, образуя сульфонамид. Примеры включают в себя



и тому подобное.

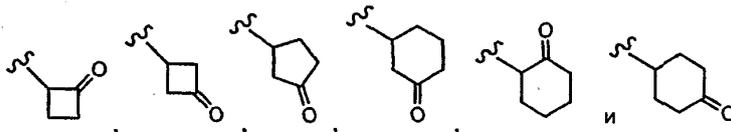
Термин "гидроксил" относится к группе -OH.

Термин "гидроксиламино" относится к группе -NHOH.

Термин "нитро" относится к группе -NO₂.

Термин " C_{4-7} оксоциклоалкил" относится к C_{4-7} циклоалкилу, как определено здесь, где один из атомов углерода в кольце замещается карбонилем. Примеры C_{4-7} оксоциклоалкила включают в себя, но

не ограничиваются этим, 2-оксоциклобутил, 3-оксоциклобутил, 3-оксоциклопентил, 4-оксоциклогексил и т.п., и представлены следующими структурами соответственно:



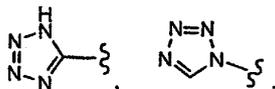
Термин "перфторалкил" обозначает группу формулы $-C_nF_{2n+1}$; определяя иначе, перфторалкил представляет собой алкил, как определено здесь, где алкил является полностью замещенным атомами фтора и по этой причине рассматривается как подвид галогеналкила. Примеры перфторалкилов включают в себя CF_3 , CF_2CF_3 , $CF_2CF_2CF_3$, $CF(CF_3)_2$, $CF_2CF_2CF_2CF_3$, $CF_2CF(CF_3)_2$, $CF(CF_3)CF_2CF_3$ и т.п.

Термин "фенокси" относится к группе C_6H_5O- .

Термин "фенил" относится к группе C_6H_5- .

Термин "сульфоновая кислота" относится к группе $-SO_3H$.

Термин "тетразолил" относится к пятичленному гетероарилу следующих формул:



В некоторых вариантах осуществления тетразолильная группа является дополнительно замещенной либо в 1, либо в 5 положении соответственно.

Термин "тиол" обозначает группу $-SH$.

Кодон должен означать группировку из трех нуклеотидов (или эквивалентов нуклеотидов), которая, как правило, содержит нуклеозид (аденозин (A), гуанозин (G), цитидин (C), уридин (U) и тимидин (T)), связанный с фосфатной группой, и которая, когда транслируется, кодирует аминокислоту.

Композиция должна означать материал, содержащий по меньшей мере два соединения или два компонента; например, но, не ограничиваясь этим, фармацевтическая композиция представляет собой композицию.

Эффективность соединения должна означать меру способности соединения к ингибированию или стимулированию функционирования рецептора, в противоположность к сродству к связыванию с рецептором.

Структурно активируемый рецептор должен означать рецептор, подвергающийся структурному активированию рецептора.

Структурное активирование рецептора должно означать стабилизацию рецептора в активном состоянии с помощью средств, иных, чем связывание рецептора с его эндогенным лигандом или его химическим эквивалентом.

Контакт или приведение в контакт должно означать сведение по меньшей мере двух остатков вместе, либо в системе *in vitro*, либо в системе *in vivo*.

Эндогенный должен означать материал, который млекопитающее производит естественным путем. Эндогенный, при упоминании, в качестве примера, а не ограничения, термина "рецептор" должно означать такой, который естественным путем производится млекопитающим (в качестве примера, но не ограничения, человеком) или вирусом.

В противоположность, термин неэндогенный в этом контексте должен означать такой, который не производится естественным путем млекопитающим (в качестве примера, но не ограничения, человеком) или вирусом. В качестве примера, но не ограничения, рецептор, который не является структурно активным в своей эндогенной форме, но в результате манипуляций становится структурно активным, наиболее предпочтительно упоминается здесь в качестве "неэндогенного, структурно активируемого рецептора". Оба термина могут использоваться для описания систем как *in vivo*, так и *in vitro*. В качестве примера, но не ограничения, при подходе на основе скрининга, эндогенный или неэндогенный рецептор может использоваться при упоминании системы скрининга *in vitro*. В качестве дополнительного примера, а не ограничения, когда геном млекопитающего подвергается манипуляциям для включения в него неэндогенного структурно активируемого рецептора, скрининг соединения-кандидата посредством системы *in vivo* является жизнеспособным.

Пациент, как здесь используется, относится к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, а наиболее предпочтительно людей.

Ингибировать или ингибиторный, в отношении термина "отклик" должно означать, что отклик уменьшается или предотвращается в присутствии соединения, в противоположность отсутствию соединения.

Обратные агонисты должны означать остатки, которые связывают эндогенную форму рецептора или структурно активированную форму рецептора, и которые ингибируют природный межклеточный отклик, инициируемый активной формой рецептора, ниже нормального природного уровня активности,

который наблюдается в отсутствие агонистов или частичных агонистов, или уменьшает связывание ГТФ с мембранами. Предпочтительно природный межклеточный отклик ингибируется в присутствии обратного агониста по меньшей мере на 30%, более предпочтительно по меньшей мере на 50% и наиболее предпочтительно по меньшей мере на 75% по сравнению с природным откликом в отсутствие обратного агониста.

Лиганд должен означать эндогенную, получаемую естественным путем молекулу, специфичную к эндогенному, получаемому естественным путем рецептору.

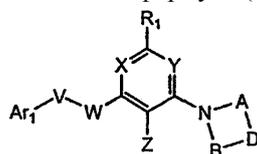
Как здесь используются, термины модулировать или модуляторный должны означать упоминание увеличения или уменьшения количества, качества отклика или воздействия конкретной активности, функции или молекулы.

Фармацевтическая композиция должна означать композицию, содержащую по меньшей мере один активный ингредиент, при этом композиция является необходимой для исследования заданного эффективного результата на млекопитающем (в качестве примера, но не ограничения, человеке). Специалисты в данной области поймут и заметят методики, пригодные для определения того, дает ли активный ингредиент желаемое эффективное воздействие, на основе потребностей специалиста.

Подробное описание

Соединение по настоящему изобретению

Один из аспектов настоящего изобретения относится к определенным 1,2,3-тризамещенным арильным и гетероарильным производным, как показано в формуле (Ia)



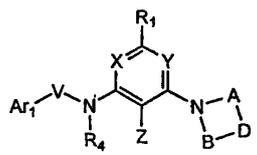
(Ia)

или к их фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату, где A, B, D, V, W, X, Y, Z, Ar₁ и R₁ являются такими, как здесь описано, выше и ниже.

Является понятным, что определенные особенности настоящего изобретения, которые, для ясности, описываются в контексте отдельных вариантов осуществления, могут также быть предусмотрены в сочетании в одном варианте осуществления. Наоборот, различные особенности настоящего изобретения, которые для краткости описываются в контексте одного варианта осуществления, могут также быть предусмотрены по отдельности или в любом пригодном для использования сочетании.

Один из аспектов настоящего изобретения охватывает N-оксиды 1,2,3-тризамещенных арильных и гетероарильных производных формулы (Ia).

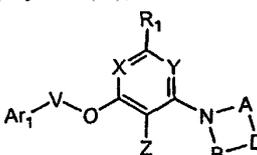
Один из аспектов настоящего изобретения охватывает 1,2,3-тризамещенные арильные и гетероарильные производные, как показано в формуле (Ia), где W представляет собой NR₄, и соединения могут быть представлены формулой (Ib), как показано ниже



(Ib)

где каждая переменная в формуле (Ib) имеет такое же значение, как здесь описано. В некоторых вариантах осуществления R₄ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R₄ представляет собой CH₃ или CH₂CH₃.

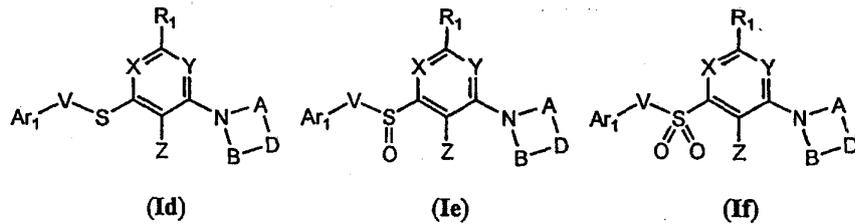
Один из аспектов настоящего изобретения охватывает 1,2,3-тризамещенные арильные и гетероарильные производные, как показано в формуле (Ia), где W представляет собой O (т.е. атом кислорода), и соединения могут быть представлены формулой (Ic), как показано ниже



(Ic)

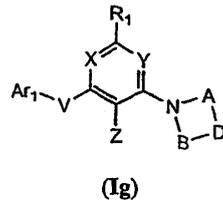
где каждая переменная в формуле (Ic) имеет такое же значение, как здесь описано.

Один из аспектов настоящего изобретения охватывает 1,2,3-тризамещенные арильные и гетероарильные производные, как показано в формуле (Ia), где W представляет собой S, S(O) или S(O)₂, и соединения могут быть представлены формулами (Id), (Ie) и (If) соответственно, как показано далее

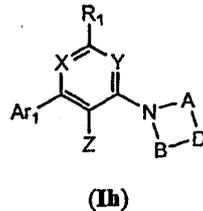


где каждая переменная в формулах (Id), (Ie) и (If) имеет такое же значение, как здесь описано.

Один из аспектов настоящего изобретения охватывает 1,2,3-тризамещенные арильные и гетероарильные производные, как показано в формуле (Ia), где W отсутствует, и соединения могут быть представлены формулой (Ig), как показано ниже

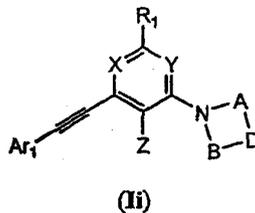


где каждая переменная в формуле (Ig) имеет такое же значение, как здесь описано. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют формулу (Ig), где V отсутствует, и, соответственно, эти соединения могут быть представлены формулой (Ih), как показано ниже



где каждая переменная в формуле (Ih) имеет такое же значение, как здесь описано.

Один из аспектов настоящего изобретения охватывает 1,2,3-тризамещенные арильные и гетероарильные производные, как показано в формуле (Ia), где W отсутствует и V представляет собой этинилен. Соединения могут быть представлены формулой (Ii), как показано ниже

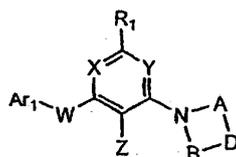


где каждая переменная в формуле (Ii) имеет такое же значение, как здесь описано.

В некоторых вариантах осуществления V представляет собой C₁₋₃ алкилен, необязательно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₁₋₄ алкокси и галогена. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой метиленовую группу (т.е. -CH₂-). В некоторых вариантах осуществления V представляет собой этиленовую группу (т.е. -CH₂CH₂-). В некоторых вариантах осуществления V представляет собой метилен и W представляет собой атом кислорода. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой метилен и W представляет собой группу NR₄. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой метилен и W представляет собой группу NH. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой этилен и W представляет собой атом кислорода. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой этилен и W представляет собой группу NR₄. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой этилен и W представляет собой группу NH.

В некоторых вариантах осуществления V представляет собой C₁₋₂ гетероалкилен, необязательно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₁₋₄ алкокси и галогена. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой -OCH₂CH₂-. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой -OCH₂CH₂- и W представляет собой атом кислорода, и может быть представлен формулой -OCH₂CH₂O-. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой -OCH₂CH₂- и W представляет собой группу NH, и может быть представлен формулой -OCH₂CH₂NH-.

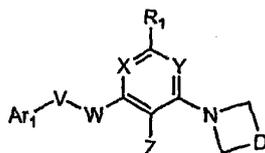
В некоторых вариантах осуществления V отсутствует, и они могут быть представлены формулой (Ij), как показано ниже



(Ij)

где каждая переменная в формуле (Ij) имеет такое же значение, как здесь описано.

В некоторых вариантах осуществления как А, так и В представляют собой метилен, где А и В являются необязательно замещенными 1-2 метильными группами и, по этой причине, образуют четырехчленное кольцо, содержащее атом азота. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть представлены формулой (Ik), как показано ниже

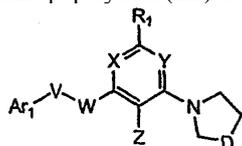


(Ik)

где каждая переменная в формуле (Ik) имеет такое же значение, как здесь описано.

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $-\text{CHR}_2-$.

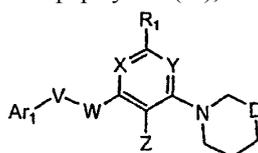
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой этилен и В представляет собой метилен, где А является необязательно замещенным 1-4 метильными группами и В является необязательно замещенным 1-2 метильными группами. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть представлены формулой (Im) как показано ниже



(Im)

где каждая переменная в формуле (Im) имеет такое же значение, как здесь описано. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $-\text{CHR}_2-$. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой C_{1-4} алкилсульфонил.

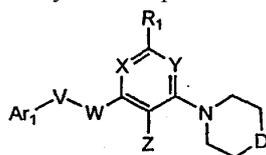
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой пропилен и В представляет собой метилен, где А является необязательно замещенным 1-4 метильными группами и В является необязательно замещенным 1-2 метильными группами. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть представлены формулой (In), как показано ниже



(In)

где каждая переменная в формуле (In) имеет такое же значение, как здесь описано. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $-\text{CHR}_2-$.

В некоторых вариантах осуществления как А, так и В представляют собой этилен, где А и В являются необязательно замещенными 1-4 метильными группами. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть представлены формулой (Io), как показано ниже

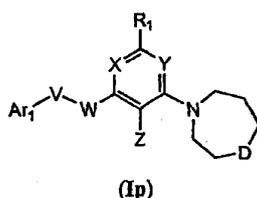


(Io)

где каждая переменная в формуле (Io) имеет такое же значение, как здесь описано. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $-\text{CHR}_2-$.

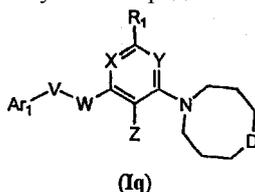
В некоторых вариантах осуществления А представляет собой пропилен и В представляет собой этилен, где А и В являются необязательно замещенными 1-4 метильными группами. В некоторых вари-

антах осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть представлены формулой (Ip), как показано ниже



где каждая переменная в формуле (Ip) имеет такое же значение, как здесь описано. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $-\text{CHR}_2-$.

В некоторых вариантах осуществления как A, так и B представляют собой пропилен, где A и B являются необязательно замещенными 1-4 метильными группами. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть представлены формулой (Iq), как показано ниже



где каждая переменная в формуле (Iq) имеет такое же значение, как здесь описано. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой $-\text{CHR}_2-$.

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой O, S, S(O) или S(O)₂. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой S, S(O) или S(O)₂; и A и B являются независимо необязательно замещенными 1 или 2 метильными группами. В некоторых вариантах осуществления A и B представляют собой этиленовые группы. В некоторых вариантах осуществления A и B представляют собой этиленовые группы, замещенные 2 метильными группами, и D представляет собой атом кислорода (т.е. образуют 2,6-диметил-морфолин-4-ильную группу).

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой CR₂R₃.

В некоторых вариантах осуществления R₂ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ ацила, C₁₋₅ ацилокси, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₈ алкила, C₁₋₄ алкилкарбоксамиды, C₁₋₄ алкилтиокарбоксамиды, C₁₋₄ алкилсульфинила, C₁₋₄ алкилсульфонила, C₁₋₄ алкилтио, amino, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамиды, карбоксила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ галогеналкила, галогена и гидроксиды.

В некоторых вариантах осуществления R₂ выбран из группы, состоящей из C(O)CH₃, C(O)CH₂CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₃, C(O)CH(CH₃)₂, C(O)CH₂CH₂CH₂CH₃, OC(O)CH₃, OC(O)CH₂CH₃, OC(O)CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂(CH₂)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH(CH₃)(CH₂CH₃), CH₂(CH₂)₂CH₃, CH₂(CH₂)₃CH₃, C(O)NHCH₃, C(O)NHCH₂CH₃, C(O)NHCH₂CH₂CH₃, C(O)NHCH(CH₃)₂, C(O)NHCH₂(CH₂)₂CH₃, CO₂CH₃, CO₂CH₂CH₃, CO₂CH₂CH₂CH₃, CO₂CH(CH₃)₂ и CO₂CH₂(CH₂)₂CH₃.

В некоторых вариантах осуществления R₂ выбран из группы, состоящей из C(O)CH₃, C(O)CH₂CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₃, C(O)CH(CH₃)₂, C(O)CH₂CH₂CH₂CH₃, OC(O)CH₃, OC(O)CH₂CH₃, OC(O)CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂(CH₂)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH(CH₃)(CH₂CH₃), CH₂(CH₂)₂CH₃, CH₂(CH₂)₃CH₃, C(O)NH₂, CO₂CH₃, CO₂CH₂CH₃, CO₂CH₂CH₂CH₃, CO₂CH(CH₃)₂, CO₂CH₂(CH₂)₂CH₃ и CO₂H.

В некоторых вариантах осуществления R₂ выбран из группы, состоящей из SCH₃, SCH₂CH₃, SCH₂CH₂CH₃, SCH(CH₃)₂, SCH₂(CH₂)₂CH₃, S(O)CH₃, S(O)CH₂CH₃, S(O)CH₂CH₂CH₃, S(O)CH(CH₃)₂, S(O)CH₂(CH₂)₂CH₃, S(O)₂CH₃, S(O)₂CH₂CH₃, S(O)₂CH₂CH₂CH₃, S(O)₂CH(CH₃)₂, S(O)₂CH₂(CH₂)₂CH₃, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексиды, OCF₃, OCHF₂, CF₃, CHF₂ и F.

В некоторых вариантах осуществления R₂ выбран из группы, состоящей из S(O)₂CH₃, S(O)₂CH₂CH₃, S(O)₂CH₂CH₂CH₃, S(O)₂CH(CH₃)₂, S(O)₂CH₂(CH₂)₂CH₃, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексиды, гидроксиды и F.

В некоторых вариантах осуществления R₂ представляет собой C₁₋₈ алкил или гетероарил, каждый из которых является необязательно замещенным 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₅ ацилокси, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₅ алкила, C₁₋₄ алкилсульфонила, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамиды, карбокси, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃-алкилена, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃-гетероалкилена и гидроксиды.

В некоторых вариантах осуществления R₂ выбран из группы, состоящей из CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, CH₂OCH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂OCH₂CH₃, CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₃, CH₂OCH(CH₃)₂, CH₂OCH₂CH(CH₃)₂, CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH₂OH, CH₂CH₂OH и CH₂CH₂CH₂OH.

В некоторых вариантах осуществления R₂ представляет собой C₁₋₈ алкил, гетероарил или фенил, каждый из которых является необязательно замещенным 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₅ ацила, C₁₋₅ ацилокси, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₈ алкила, C₁₋₄ алкиламино, C₁₋₄ алкилкарбоксамиды,

да, C₁₋₄ алкилтиокарбоксамиды, C₁₋₄ алкилсульфонамида, C₁₋₄ алкилсульфинила, C₁₋₄ алкилсульфонила, C₁₋₄ алкилтио, C₁₋₄ алкилтиоуреила, C₁₋₄ алкилууреила, амино, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамиды, карбоксы, циано, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃-гетероалкилена, C₂₋₈ диалкиламино, C₂₋₆ диалкилкарбоксамиды, C₁₋₄ диалкилтиокарбоксамиды, C₂₋₆ диалкилсульфонамида, C₁₋₄ алкилтиоуреила, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ галогеналкилсульфинила, C₁₋₄ галогеналкилсульфонила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ галогеналкилтио, галогена, гетероцикла, гидроксила, гидроксиламино и нитро.

В некоторых вариантах осуществления R₂ выбран из группы, состоящей из CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, CH₂OCH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂OCH₂CH₃, CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₃, CH₂OCH(CH₃)₂, CH₂OCH₂CH(CH₃)₂, CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH₂OH, CH₂CH₂OH и CH₂CH₂CH₂OH.

В некоторых вариантах осуществления R₂ выбран из группы, состоящей из CH₂SCH₃, CH₂SCH₂CH₃, CH₂SCH₂CH₂CH₃, CH₂SCH(CH₃)₂, CH₂SCH₂(CH₂)₂CH₃, CH₂CH₂SCH₃, CH₂CH₂SCH₂CH₃, CH₂CH₂SCH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂SCH(CH₃)₂, CH₂CH₂SCH₂(CH₂)₂CH₃, CH₂S(O)CH₃, CH₂S(O)CH₂CH₃, CH₂S(O)CH₂CH₂CH₃, CH₂S(O)CH(CH₃)₂, CH₂S(O)CH₂(CH₂)₂CH₃, CH₂CH₂S(O)CH₃, CH₂CH₂S(O)CH₂CH₃, CH₂CH₂S(O)CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂S(O)CH(CH₃)₂, CH₂CH₂S(O)CH₂(CH₂)₂CH₃, CH₂CH₂S(O)₂CH₃, CH₂CH₂S(O)₂CH₂CH₃, CH₂CH₂S(O)₂CH(CH₃)₂, CH₂CH₂S(O)₂CH₂(CH₂)₂CH₃, CH₂CH₂S(O)₂CH₃, CH₂CH₂S(O)₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂S(O)₂CH(CH₃)₂ и CH₂CH₂S(O)₂CH₂(CH₂)₂CH₃.

В некоторых вариантах осуществления R₂ выбран из группы, состоящей из CH₂OCH₂-циклопропила, CH₂OCH₂-циклобутила, CH₂OCH₂-циклопентила, CH₂OCH₂-циклогексила, CH₂OCH₂CH₂-циклопропила, CH₂OCH₂CH₂-циклобутила, CH₂OCH₂CH₂-циклопентила, CH₂OCH₂CH₂-циклогексила, CH₂CH₂OCH₂-циклопропила, CH₂CH₂OCH₂-циклобутила, CH₂CH₂OCH₂-циклопентила, CH₂CH₂OCH₂-циклогексила, CH₂CH₂OCH₂CH₂-циклопропила, CH₂CH₂OCH₂CH₂-циклобутила, CH₂CH₂OCH₂CH₂-циклопентила и CH₂CH₂OCH₂CH₂-циклогексила.

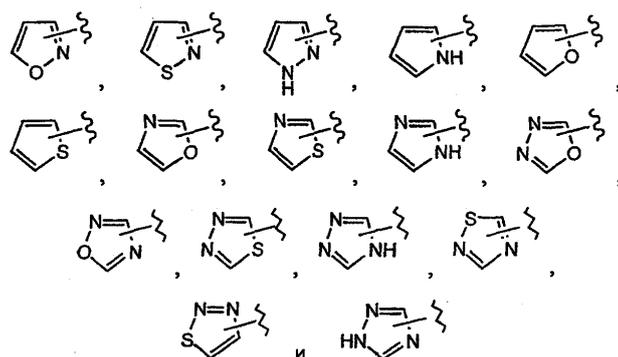
В некоторых вариантах осуществления R₂ выбран из группы, состоящей из 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, 1,2,4-триазол-5-ила и 1,2,4-триазол-1-ила, 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ила, 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ила, 3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ила, 5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ила, 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ила, 5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ила, 3-метил-1,2,4-триазол-5-ила, 3-этил-1,2,4-триазол-5-ила, 3-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 3-этил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-метил-1,2,4-триазол-1-ила и 5-этил-1,2,4-триазол-1-ила.

В некоторых вариантах осуществления R₂ выбран из группы, состоящей из 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ила, 3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ила, 3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ила, 3-пропил-1,2,4-оксадиазол-5-ила, 3-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-ила и 3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ила.

В некоторых вариантах осуществления R₂ выбран из группы, состоящей из 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ила, 3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ила, 3-пропил-1,2,4-оксадиазол-5-ила, 3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ила, 3-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-ила и 3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ила.

В некоторых вариантах осуществления R₂ представляет собой гетероарил, содержащий 5 атомов в ароматическом кольце, и является представленным следующими формулами

Таблица 2А

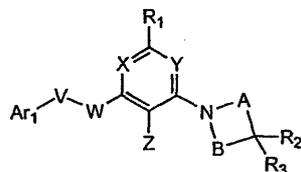


где 5-членный гетероарил является связанным в любом доступном положении кольца, например, имидазольное кольцо может быть связано на одном из атомов азота в кольце (т.е. имидазол-1-ильная группа) или на одном из атомов углерода в кольце (т.е. представлять собой имидазол-2-ильную, имидазол-4-ильную или имидазол-5-ильную группу).

В некоторых вариантах осуществления R₂ представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₅ ацила, C₁₋₅ ацилокси, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₅ алкила, C₁₋₄ алкиламино, C₁₋₄ алкилкарбоксамиды, C₁₋₄ алкилтиокарбоксамиды, C₁₋₄ алкилсульфонамида, C₁₋₄ алкилсульфинила, C₁₋₄ алкилсульфонила, C₁₋₄ алкилтио, C₁₋₄ алкилтиоуреила, C₁₋₄ алкилууреила, амино, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамиды, карбоксы, циано, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃-гетероалкилена, C₂₋₈ диалкиламино, C₂₋₆ диалкилкарбоксамиды, C₁₋₄ диалкилтиокарбоксамиды, C₂₋₆ диалкилсульфонамида, C₁₋₄ алкилтиоуреила, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ галогеналкилсульфинила, C₁₋₄ галогене-

налкилсульфонила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилтио, галогена, гетероцикла, гидроксила, гидроксиламино и нитро.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют следующую формулу



где R_2 представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} алкилкарбоксамид, C_{1-4} алкилтиокарбоксамид, C_{1-4} алкилсульфонамид, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} алкилууреила, amino, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамид, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} -гетероалкилена, C_{2-8} диалкиламино, C_{2-6} диалкилкарбоксамид, C_{1-4} диалкилтиокарбоксамид, C_{2-6} диалкилсульфонамид, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилсульфинила, C_{1-4} галогеналкилсульфонила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилтио, галогена, гетероцикла, гидроксила, гидроксиламино и нитро; и R_3 представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-8} алкила, C_{1-4} галогеналкила и галогена; и R_3 представляет собой водород.

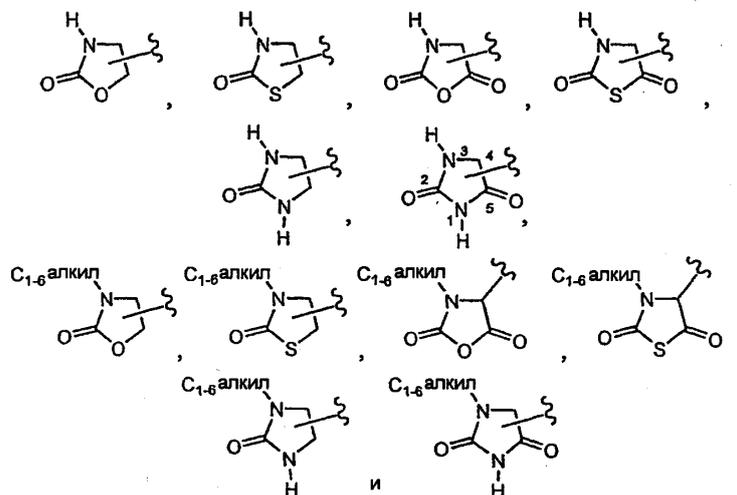
В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 C_{1-8} алкильными заместителями; и R_3 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$; и R_3 представляет собой водород.

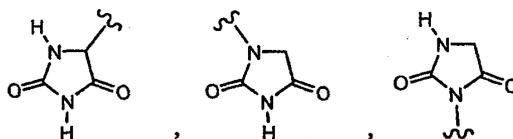
В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой слитую гетероарильную группу, содержащую два ароматических кольца, где по меньшей мере одно из них представляет собой гетероарильное кольцо, такое как бензофуранил, бензимидазол, бензоксазол, бензотиазол, индол, бензотиофенил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой бензофуран-2-ильную группу.

В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой гетероцикл, представленный, например, формулами в табл. 2В.

Таблица 2В

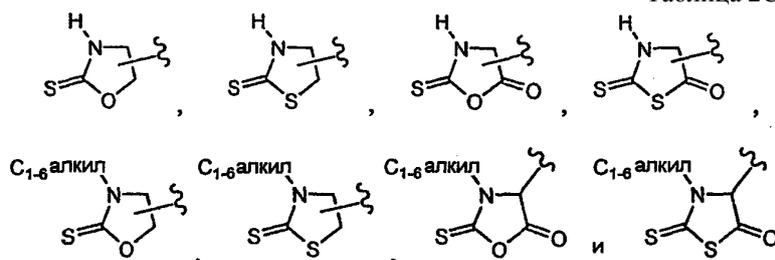


Понятно, что любая из гетероциклических групп, показанных в табл. 2В-2Е может связываться с любым доступным атомом углерода в кольце или атомом азота в кольце, как допускается соответствующей формулой. Например, 2,5-диоксоимидазолидинильная группа может связываться с атомом углерода в кольце или с любым из двух атомов азота в кольце, с получением следующих формул соответственно:



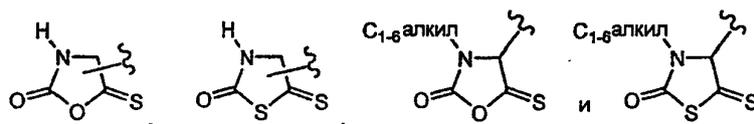
В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой гетероцикл, представленный, например, формулами в табл. 2С.

Таблица 2С



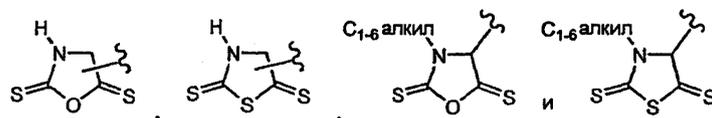
В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой гетероцикл, представленный, например, формулами в табл. 2D.

Таблица 2D



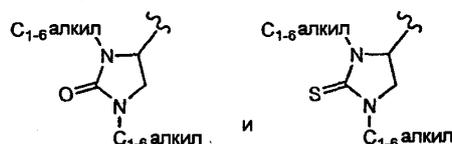
В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой гетероцикл, представленный, например, формулами в табл. 2E.

Таблица 2E



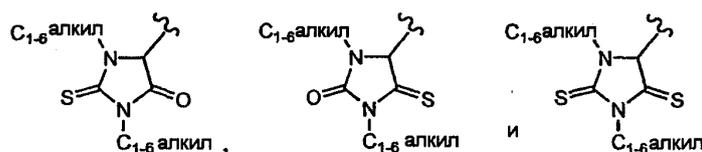
В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой гетероцикл, представленный, например, формулами в табл. 2F, где C_{1-6} алкильные группы на соответствующих атомах азота в кольце могут быть одинаковыми или различными.

Таблица 2F

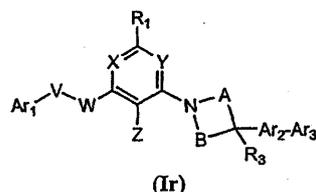


В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой гетероцикл, представленный, например, формулами в табл. 2G, где C_{1-6} алкильные группы на соответствующих атомах азота в кольце могут быть одинаковыми или различными.

Таблица 2G



В некоторых вариантах осуществления D представляет собой CR_2R_3 и R_2 представляет собой $-Ar_2-$ Ar_3 , где Ar_2 и Ar_3 независимо представляют собой арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксиамида, C_{1-4} алкилтиокарбоксиамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, amino, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксиамида, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} диалкилкарбоксиамида, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, галогена, гидроксила и нитро. В некоторых вариантах осуществления Ar_2 представляет собой гетероарил, и Ar_3 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представлены формулой (Ir), как показано ниже

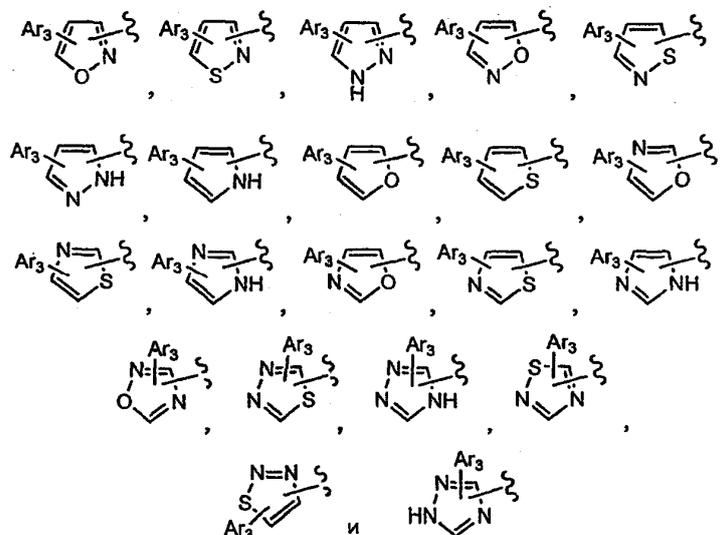


где каждая переменная в формуле (Ir) имеет такое же значение, как здесь описано. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют формулу (Ir), где R_3 представляет

собой Н.

В некоторых вариантах осуществления Ar_2 представляет собой гетероарил, содержащий 5 атомов в ароматическом кольце, и они представлены следующими формулами.

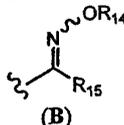
Таблица 3



где 5-членный гетероарил связывается на любом доступном положении кольца, например, имидазольное кольцо может связываться на любом из атомов азота в кольце (т.е. представлять собой имидазол-1-ильную группу) или на одном из атомов углерода в кольце (т.е. представлять собой имидазол-2-ильную, имидазол-4-ильную или имидазол-5-ильную группу), и Ar_3 связывается с любым оставшимся доступным атомом в кольце.

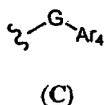
В некоторых вариантах осуществления Ar_2 представляет собой гетероарил и Ar_3 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил и фенил являются необязательно замещенными 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамиды, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, галогена, гидроксила и нитро.

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой CR_2R_3 и R_2 имеет формулу (B)



где R_{14} представляет собой C_{1-8} алкил или C_{3-6} циклоалкил; и R_{15} представляет собой F, Cl, Br или CN. В некоторых вариантах осуществления R_{14} представляет собой C_{1-5} алкил и R_{15} представляет собой F, Cl или CN.

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой CR_2R_3 и R_2 представляет собой формулу (C)



где G представляет собой C=O, $CR_{16}R_{17}$, O, S, S(O), S(O)₂; где R_{16} и R_{17} независимо представляют собой H или C_{1-8} алкил; и Ar_4 представляет собой фенил или гетероарил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-5} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамиды, C_{1-4} алкилтиокарбоксамиды, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} алкилууреила, амино, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамиды, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} -гетероалкилена, C_{2-6} диалкилкарбоксамиды, C_{1-4} диалкилтиокарбоксамиды, C_{2-6} диалкилсульфонамида, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилсульфинила, C_{1-4} галогеналкилсульфонила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилтио, галогена, гетероарила, гидроксила, гидроксиламино и нитро.

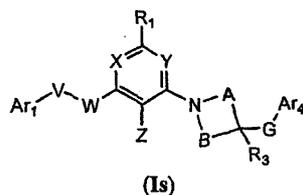
В некоторых вариантах осуществления R_2 имеет формулу (C), где G представляет собой C=O, $CR_{16}R_{17}$, O, S, S(O), S(O)₂; где R_{16} и R_{17} независимо представляют собой H или C_{1-2} алкил; и Ar_4 представляет собой фенил или гетероарил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила и галогена.

В некоторых вариантах осуществления G представляет собой C=O, CH_2 или O. В некоторых вариантах осуществления G представляет собой S, S(O) или S(O)₂.

В некоторых вариантах осуществления Ar_4 выбран из группы, состоящей из пиридина, пиридази-

нила, пиримидинила и пиазинила. В некоторых вариантах осуществления Ar_4 представляет собой 2-пиридил.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представлены формулой (Is), как показано ниже



где каждая переменная в формуле (Is) имеет такое же значение, как здесь описано.

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой CR_2R_3 , R_2 имеет формулу (C), и G представляет собой $C=O$, $CR_{16}R_{17}$ или O. В некоторых вариантах осуществления Ar_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамида, C_{1-4} алкилтиокарбоксамида, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} алкилуреила, amino, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамида, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} -гетероалкилена, C_{2-6} диалкилкарбоксамида, C_{1-4} диалкилтиокарбоксамида, C_{2-6} диалкилсульфонамида, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилсульфинила, C_{1-4} галогеналкилсульфонила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилтио, галогена, гетероарила, гидроксила, гидроксиламино и нитро.

В некоторых вариантах осуществления Ar_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамида, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, карбоксамида, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилсульфинила, C_{1-4} галогеналкилсульфонила, C_{1-4} галогеналкила, галогена и гидроксила.

В некоторых вариантах осуществления Ar_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-4} алкокси, C_{1-5} алкила, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена и гидроксила.

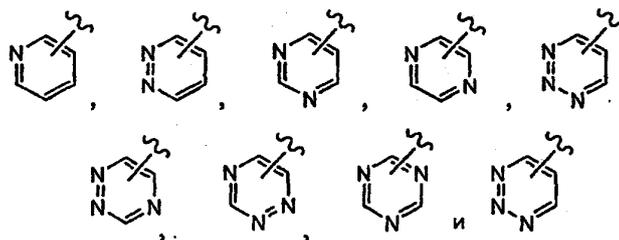
В некоторых вариантах осуществления Ar_4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамида, C_{1-4} алкилтиокарбоксамида, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} алкилуреила, amino, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамида, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} -гетероалкилена, C_{2-6} диалкилкарбоксамида, C_{1-4} диалкилтиокарбоксамида, C_{2-6} диалкилсульфонамида, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилсульфинила, C_{1-4} галогеналкилсульфонила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилтио, галогена, гетероарила, гидроксила, гидроксиламино и нитро.

В некоторых вариантах осуществления Ar_4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамида, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, карбоксамида, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилсульфинила, C_{1-4} галогеналкилсульфонила, C_{1-4} галогеналкила, галогена и гидроксила.

В некоторых вариантах осуществления Ar_4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, галогена и гидроксила.

В некоторых вариантах осуществления Ar_4 представляет собой 5-членный гетероарил, например, как показано в табл. 2A выше. В некоторых вариантах осуществления Ar_4 представляет собой 6-членный гетероарил, например один из 6-членных гетероариллов, как показано в табл. 4.

Таблица 4



где гетероарильная группа связывается с любым атомом углерода в кольце. В некоторых вариантах осуществления Ar_4 выбран из группы, состоящей из пиридинила, пиадазинила, пиримидинила и пиазинин-

ла. В некоторых вариантах осуществления Ag_4 представляет собой 2-пиридил. В некоторых вариантах осуществления D представляет собой CR_2R_3 , R_2 имеет формулу (C), G представляет собой $CR_{16}R_{17}$ и R_{16} и R_{17} независимо представляют собой H или C_{1-2} алкил.

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой CR_2R_3 , R_2 представляет собой формулу (C), и G представляет собой S, S(O) или S(O)₂.

В некоторых вариантах осуществления Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамиды, C_{1-4} алкилтиокарбоксамиды, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} алкилуреила, amino, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамиды, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} -гетероалкилена, C_{2-6} диалкилкарбоксамиды, C_{1-4} диалкилтиокарбоксамиды, C_{2-6} диалкилсульфонамида, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилсульфинила, C_{1-4} галогеналкилсульфонила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилтио, галогена, гетероарила, гидроксиды, гидроксиламино и нитро.

В некоторых вариантах осуществления Ag_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамиды, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, карбоксамиды, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилсульфинила, C_{1-4} галогеналкилсульфонила, C_{1-4} галогеналкила, галогена и гидроксиды.

В некоторых вариантах осуществления Ag_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена и гидроксиды.

В некоторых вариантах осуществления Ag_4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамиды, C_{1-4} алкилтиокарбоксамиды, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} алкилуреила, amino, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамиды, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} -гетероалкилена, C_{2-6} диалкилкарбоксамиды, C_{1-4} диалкилтиокарбоксамиды, C_{2-6} диалкилсульфонамида, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилсульфинила, C_{1-4} галогеналкилсульфонила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилтио, галогена, гетероарила, гидроксиды, гидроксиламино и нитро.

В некоторых вариантах осуществления Ag_4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамиды, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, карбоксамиды, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилсульфинила, C_{1-4} галогеналкилсульфонила, C_{1-4} галогеналкила, галогена и гидроксиды.

В некоторых вариантах осуществления Ag_4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-4} алкокси, C_{1-5} алкила, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилсульфинила, C_{1-4} галогеналкилсульфонила, C_{1-4} галогеналкила, галогена и гидроксиды. В некоторых вариантах осуществления Ag_4 представляет собой 5-членный гетероарил, например, как показано в табл. 2A выше.

В некоторых вариантах осуществления Ag_4 представляет собой 6-членный гетероарил, например, как показано в табл. 4 выше.

В некоторых вариантах осуществления Ag_4 выбран из группы, состоящей из пиридинила, пиридазинила, пиримидинила и пиазинила. В некоторых вариантах осуществления Ag_4 представляет собой 2-пиридил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой H.

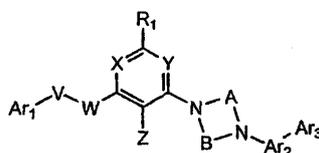
В некоторых вариантах осуществления D представляет собой N- R_2 . В некоторых вариантах осуществления R_2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-5} ацила, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамиды, C_{1-4} алкилсульфонила, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамиды, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления R_2 выбран из группы, состоящей из C(O)CH₃, C(O)CH₂CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₃, C(O)CH(CH₃)₂, C(O)CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH(CH₃)(CH₂CH₃), CH₂(CH₂)₂CH₃, CH₂(CH₂)₃CH₃, C(O)NHCH₃, C(O)NHCH₂CH₃, C(O)NHCH₂CH₂CH₃, C(O)NHCH(CH₃)₂, C(O)NHCH₂(CH₂)₂CH₃, CO₂CH₃, CO₂CH₂CH₃, CO₂CH₂CH₂CH₃, CO₂CH(CH₃)₂ и CO₂CH₂(CH₂)₂CH₃. В некоторых вариантах осуществления R_2 выбран из группы, состоящей из S(O)₂CH₃, S(O)₂CH₂CH₃, S(O)₂CH₂CH₂CH₃, S(O)₂CH(CH₃)₂, S(O)₂CH₂(CH₂)₂CH₃, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексиды, CH₂CF₃, CF₃ и CHF₂.

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой N- R_2 , и R_2 представляет собой H или карбо- C_{1-6} -алкокси. В некоторых вариантах осуществления R_2 выбран из группы, состоящей из CO₂CH₃, CO₂CH₂CH₃, CO₂CH₂CH₂CH₃, CO₂CH(CH₃)₂ и CO₂CH₂(CH₂)₂CH₃. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой C_{1-8} алкил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкилсульфонила, карбо- C_{1-6} -алкокси и карбокси. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой CH₂CO₂Et или CH₂CH₂CO₂H. В некоторых вариантах осуществления R_2

выбран из группы, состоящей из $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$.

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой N-R_2 , где R_2 представляет собой C_{1-8} алкил, гетероарил или фенил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} алкилкарбоксамид, C_{1-4} алкилтиокарбоксамид, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} алкилуреила, amino, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамид, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} -гетероалкилена, C_{2-8} диалкиламино, C_{2-6} диалкилкарбоксамид, C_{1-4} диалкилтиокарбоксамид, C_{2-6} диалкилсульфонамида, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилсульфинила, C_{1-4} галогеналкилсульфонил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкилтио, галогена, гетероцикла, гидроксила, гидроксиламино и нитро. В некоторых вариантах осуществления R_2 выбран из группы, состоящей из $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. В некоторых вариантах осуществления R_2 выбран из группы, состоящей из $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления R_2 выбран из группы, состоящей из 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, 1,2,4-триазол-5-ила и 1,2,4-триазол-1-ила, 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ила, 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ила, 3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ила, 3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ила, 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ила, 5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ила, 3-метил-1,2,4-триазол-5-ила, 3-этил-1,2,4-триазол-5-ила, 3-метил-1,2,4-триазол-1-ила, 3-этил-1,2,4-триазол-1-ила, 5-метил-1,2,4-триазол-1-ила и 5-этил-1,2,4-триазол-1-ила.

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой N-R_2 , и R_2 представляет собой $-\text{Ar}_2$ - Ar_3 , где Ar_2 и Ar_3 независимо представляют собой арил или гетероарил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из H, C_{1-5} ацила, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамид, C_{1-4} алкилтиокарбоксамид, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, amino, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамид, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} диалкилкарбоксамид, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, галогена, гидроксила и нитро. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представлены формулой (It), как показано ниже



(It)

где каждая переменная в формуле (It) имеет такое же значение, как здесь описано. В некоторых вариантах осуществления Ar_2 представляет собой гетероарил, а Ar_3 представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил и фенил являются необязательно замещенными 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамид, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, галогена, гидроксила и нитро.

В некоторых вариантах осуществления D представляет собой N-R_2 , где R_2 имеет формулу (C)



(C)

где G представляет собой $\text{C}=\text{O}$ или $\text{CR}_{16}\text{R}_{17}$; где

R_{16} и R_{17} независимо представляют собой H или C_{1-8} алкил; и

Ar_4 представляет собой фенил или гетероарил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамид, C_{1-4} алкилтиокарбоксамид, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} алкилуреила, amino, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамид, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} -гетероалкилена, C_{2-6} диалкилкарбоксамид, C_{1-4} диалкилтиокарбоксамид, C_{2-6} диалкилсульфонамида, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилсульфинила, C_{1-4} галогеналкилсульфонила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилтио, галогена, гетероарила, гидроксила, гидроксиламино и нитро. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представлены формулой (Iu), как показано ниже

логеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах осуществления Ag_4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-5} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамид, C_{1-4} алкилтиокарбоксамид, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} алкилууреила, amino, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамид, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} -гетероалкилена, C_{2-6} диалкилкарбоксамид, C_{1-4} диалкилтиокарбоксамид, C_{2-6} диалкилсульфонамида, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилсульфинила, C_{1-4} галогеналкилсульфонила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилтио, галогена, гетероарила, гидроксила, гидроксиламино и нитро. В некоторых вариантах осуществления Ag_4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамид, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, карбоксамид, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилсульфинила, C_{1-4} галогеналкилсульфонила, C_{1-4} галогеналкила, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах осуществления Ag_4 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, галогена и гидроксила. В некоторых вариантах осуществления Ag_4 представляет собой 5-членный гетероарил, например, как показано в таблице 2А выше. В некоторых вариантах осуществления Ag_4 представляет собой 6-членный гетероарил, например, как показано в таблице 4 выше. В некоторых вариантах осуществления Ag_4 выбран из группы, состоящей из пиридинила, пиридазинила, пиримидинила и пиазинила. В некоторых вариантах осуществления Ag_4 представляет собой 2-пиридил. В некоторых вариантах осуществления, D представляет собой $N-R_2$, где R_2 имеет формулу (C), G представляет собой $CR_{16}R_{17}$, и R_{16} и R_{17} независимо представляют собой H или C_{1-2} алкил.

В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-5} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамид, amino, циано, C_{4-8} диацетиламино, C_{2-6} диалкилсульфонамида, формила, галогена, гетероцикла и нитро, где C_{1-8} алкил и C_{1-5} ацил являются, каждый, необязательно замещенными 1 или 2 группами, выбранными из группы, состоящей из C_{2-4} диалкиламино, гидроксид и галогена.

В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из нитро, amino, формила, $NHC(O)CF_3$, Br, $NHC(O)CH_3$, $N(C(O)CH_3)_2$, $N(S(O)_2CH_3)_2$, CH_3 , [1,3]диоксолан-2-ила, CH_2OH , $CH_2N(CH_3)_2$ и $C(O)CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-5} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамид, C_{1-4} алкилтиокарбоксамид, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} алкилууреила, карбоксамид, карбокси, циано, арила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилкарбоксамид, гетероарила, гидроксила, гидроксиламино, нитро и тетразолила, где C_{1-8} алкил является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4 группами, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилкарбоксамид, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкилууреила, amino, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамид, карбокси, циано, формила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкилсульфинила, C_{1-4} галогеналкилсульфонила, C_{1-4} галогеналкилтио, галогена, гидроксила, гидроксиламино и нитро.

В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамид, C_{1-4} алкилтиокарбоксамид, C_{1-4} алкилтиоуреила, C_{1-4} алкилууреила, карбоксамид, карбокси, циано, арила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилкарбоксамид, гетероарила, гидроксила, гидроксиламино, нитро и тетразолила.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой гетероциклическую группу. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой 5-членную гетероциклическую группу, содержащую два атома кислорода.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой алкильную группу, необязательно замещенную C_{2-4} диалкиламино или гидроксид.

В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из формила, $NHC(O)CH_3$, $NHC(O)CH_2CH_3$, $NHC(O)CH(CH_3)_2$, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $NHC(O)CF_3$, карбокси, CF_3 , CF_2CF_3 , нитро и 1H-тетразол-5-ила.

В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из карбокси, CF_3 , нитро и 1H-тетразол-5-ила.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой [1,3]-диоксолан-2-ил.

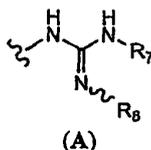
В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой формильную группу.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой карбоксигруппу.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой группу $-CH_2OH$.

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой группу $-CH_2N(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах осуществления Z имеет формулу (A)



где R₇ представляет собой H, C₁₋₅ алкил или C₃₋₆ циклоалкил; и R₈ представляет собой H, нитро или нитрил.

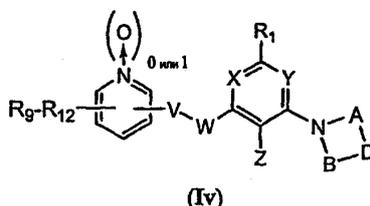
В некоторых вариантах осуществления R₇ представляет собой H или C₁₋₈ алкил.

В некоторых вариантах осуществления R₁ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₅ алкила, C₂₋₆ алкинила, amino, C₃₋₆ циклоалкила и C₁₋₄ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой H или amino.

В некоторых вариантах осуществления R₁ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₈ алкила и amino.

В некоторых вариантах осуществления Ar₁ представляет собой арил, необязательно замещенный R₉-R₁₃. В некоторых вариантах осуществления Ar₁ представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления Ar₁ представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления Ar₁ представляет собой гетероарил, необязательно замещенный R₉-R₁₃. В некоторых вариантах осуществления Ar₁ представляет собой гетероарил, выбранный из табл. 2A. В некоторых вариантах осуществления Ar₁ представляет собой гетероарил, выбранный из таблицы 4, или его N-оксид. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют формулу (Iv)



где A, B, D, V, W, X, Y, Z, R₁, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ имеют такие же значения, как здесь описано выше и ниже.

В некоторых вариантах осуществления Ar₁ представляет собой гетероарил и R₉ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₅ ацила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₈ алкила, C₁₋₄ алкилкарбоксамиды, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₄ алкилсульфонамида, C₁₋₄ алкилсульфинила, C₁₋₄ алкилсульфонила, C₁₋₄ алкилтио, карбоксамиды и сульфонамида.

В некоторых вариантах осуществления R₉ выбран из группы, состоящей из C₁₋₅ ацила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₈ алкила, C₁₋₄ алкилкарбоксамиды, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₄ алкилсульфонамида, C₂₋₆ диалкилсульфонамида, C₁₋₄ алкилсульфинила, C₁₋₄ алкилсульфонила, C₁₋₄ алкилтио, amino, арилсульфонила, C₂₋₆ диалкиламино, C₂₋₆ диалкилсульфонамида и карбоксамиды.

В некоторых вариантах осуществления R₉ выбран из группы, состоящей из C(O)CH₃, C(O)CH₂CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₃, C(O)CH(CH₃)₂, C(O)CH₂CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH(CH₃)(CH₂CH₃), CH₂(CH₂)₂CH₃, CH₂(CH₂)₃CH₃, CH₂(CH₂)₄CH₃, CH₂(CH₂)₅CH₃, C(O)NHCH₃, C(O)NHCH₂CH₃, C(O)NHCH₂CH₂CH₃, C(O)NHCH(CH₃)₂, C=CH, S(O)₂NHCH₃, S(O)₂NHCH₂CH₃, S(O)₂NHCH₂CH₂CH₃, S(O)₂NHCH(CH₃)₂, S(O)₂NHCH₂(CH₂)₂CH₃, S(O)₂NHCH(CH₃)CH₂CH₃, S(O)₂N(CH₃)₂, S(O)₂N(Et)(CH₃), S(O)₂CH₃, S(O)₂CH₂CH₃, S(O)₂CH₂CH₂CH₃, S(O)₂CH(CH₃)₂, S(O)₂CH₂(CH₂)₂CH₃, S(O)₂CH(CH₃)CH₂CH₃, SCH₃, SCH₂CH₃, SCH₂CH₂CH₃, SCH(CH₃)₂, SCH₂(CH₂)₂CH₃, amino, S(O)₂Ph, N(CH₃)₂, N(CH₃)(Et), N(Et)₂ и C(O)NH₂.

В некоторых вариантах осуществления R₉ выбран из группы, состоящей из циано, C₃₋₆ циклоалкила, галогена, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ галогеналкилсульфонила и C₁₋₄ галогеналкилтио.

В некоторых вариантах осуществления R₉ выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, Cl, F, Br, OCF₃, OCHF₂, OCH₂CF₃, CF₃, CHF₂, CH₂CF₃, SCF₃, SCHF₂ и SCH₂CF₃.

В некоторых вариантах осуществления R₉ выбран из группы, состоящей из CN, CO₂Me, CO₂Et, S(O)₂CH₃, S(O)₂CF₃, N(CH₃)₂, N(Et)₂, C(O)NHCH₃, C(O)NH₂, C(O)N(CH₃)₂, OH, OCH₃ и OEt.

В некоторых вариантах осуществления R₉ выбран из группы, состоящей из гетероцикла, гетероциклического сульфонила, гетероарила, гидрокси, C₄₋₇ оксоциклоалкила, фенокси и фенила.

В некоторых вариантах осуществления R₉ выбран из группы, состоящей из C₁₋₅ ацила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₈ алкила, C₁₋₄ алкилкарбоксамиды, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₄ алкилсульфонамида, C₁₋₄ алкилсульфинила, C₁₋₄ алкилсульфонила, C₁₋₄ алкилтио, карбоксамиды, галогена и сульфонамида.

В некоторых вариантах осуществления R₉ выбран из группы, состоящей из C(O)CH₃, C(O)CH₂CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₃, C(O)CH(CH₃)₂, C(O)CH₂CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂CH₂CH₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH(CH₃)(CH₂CH₃), CH₂(CH₂)₂CH₃, CH₂(CH₂)₃CH₃, CH₂(CH₂)₄CH₃, CH₂(CH₂)₅CH₃, C(O)NHCH₃, C(O)NHCH₂CH₃, C(O)NHCH₂CH₂CH₃, C(O)NHCH(CH₃)₂, C(O)NHCH₂(CH₂)₂CH₃, CCH, S(O)₂NHCH₃, S(O)₂NHCH₂CH₃, S(O)₂NHCH₂CH₂CH₃,

$S(O)_2NHCH(CH_3)_2$, $S(O)_2NHCH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)_2NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, $S(O)CH_3$, $S(O)CH_2CH_3$, $S(O)CH_2CH_2CH_3$, $S(O)CH(CH_3)_2$, $S(O)CH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, SCH_3 , SCH_2CH_3 , $SCH_2CH_2CH_3$, $SCH(CH_3)_2$ и $SCH_2(CH_2)_2CH_3$.

В некоторых вариантах осуществления R_9 выбран из группы, состоящей из amino, арилсульфонила, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкила, галогена, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкилтио.

В некоторых вариантах осуществления R_9 выбран из группы, состоящей из фенилсульфонила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, Cl, F, Br, OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2CF_3 , CF_3 , $CFTF_2$, CH_2CF_3 , SCF_3 , $SCHF_2$ и SCH_2CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления R_9 выбран из группы, состоящей из гетероцикла, гетероарила, C_{4-7} оксоциклоалкила, фенокси и фенила. В некоторых вариантах осуществления R_9 выбран из группы, состоящей из морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ила, 1-оксо-1 λ^4 -тиоморфолин-4-ила, 1,1-диоксо-1 λ^6 -тиоморфолин-4-ила, пиперазин-1-ила, 4-метилпиперазин-1-ила, 4-этилпиперазин-1-ила, 4-пропилпиперазин-1-ила, пиперидин-1-ил, пирролидин-1-ила, 2,5-диоксоимидазолидин-4-ила, 2,4-диоксо-тиазазолидин-5-ила, 4-оксо-2-тиоксо-тиазазолидин-5-ила, 3-метил-2, 5-диоксоимидазолидин-4-ила, 3-метил-2,4-диоксо-тиазазолидин-5-ила, 3-метил-4-оксо-2-тиоксо-тиазазолидин-5-ила, 3-этил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ила, 3-этил-2,4-диоксо-тиазазолидин-5-ила и 3-этил-4-оксо-2-тиоксо-тиазазолидин-5-ила.

В некоторых вариантах осуществления R_9 выбран из группы, состоящей из 1H-имидазол-4-ила, [1,2,4]триазол-1-ила, [1,2,3]триазол-1-ила, [1,2,4]триазол-4-ила, пиррол-1-ила, пиразол-1-ила, 1H-пиразол-3-ила, имидазол-1-ила, оксазол-5-ила, оксазол-2-ила, [1,3,4]оксадиазол-2-ила, [1,3,4]тиадиазол-2-ила, [1,2,4]оксадиазол-3-ила, [1,2,4]тиадиазол-3-ила, тетразол-1-ила, пиримидин-5-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, пиридазин-3-ил, пиридазин-4-ила, пиразин-2-ила, 1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ила и [1,2,3]тиадиазол-4-ила.

В некоторых вариантах осуществления R_9 представляет собой C_{1-8} алкил или C_{1-4} алкокси, необязательно замещенную 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилкарбоксамиды, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамиды, карбокси, циано, гетероцикла, гидроксиды и фенила.

В некоторых вариантах осуществления R_9 представляет собой C_{1-4} алкилсульфонил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкокси, карбоксамиды, гетероарила, гетероцикла и фенила.

В некоторых вариантах осуществления R_9 представляет собой C_{1-4} алкилсульфонил, замещенный гетероарильной группой. В некоторых вариантах осуществления гетероарил выбран из группы, состоящей из 1H-имидазол-4-ила, [1,2,4]триазол-1-ила, [1,2,3]триазол-1-ила, [1,2,4]триазол-4-ила, пиррол-1-ила, пиразол-1-ила, 1H-пиразол-3-ил, имидазол-1-ил, оксазол-5-ил, оксазол-2-ила, [1,3,4]оксадиазол-2-ила, [1,3,4]тиадиазол-2-ила, [1,2,4]оксадиазол-3-ила, [1,2,4]тиадиазол-3-ила, тетразол-1-ила, пиримидин-5-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, пиридазин-3-ила, пиридазин-4-ила, пиразин-2-ила, 1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ила и [1,2,3]тиадиазол-4-ила.

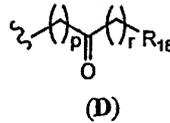
В некоторых вариантах осуществления R_9 представляет собой арилсульфонил, гетероарил, фенокси или фенил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, карбоксамиды, карбокси, циано, галогена, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилтио и гидроксиды.

В некоторых вариантах осуществления R_9 представляет собой арилсульфонил, гетероарил, фенокси или фенил, каждый из них является необязательно замещенным 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, циано, галогена, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила и гидроксиды.

В некоторых вариантах осуществления R_9 представляет собой гетероциклическую группу, как здесь описано.

В некоторых вариантах осуществления R_9 представляет собой гетероциклическую группу, представленную формулами, показанными в табл. 2В выше. В некоторых вариантах осуществления R_9 представляет собой гетероциклическую группу, представленную формулами, показанными в табл. 2С выше. В некоторых вариантах осуществления R_9 представляет собой гетероциклическую группу, представленную формулами, показанными в табл. 2D выше. В некоторых вариантах осуществления R_9 представляет собой гетероциклическую группу, представленную формулами, показанными в табл. 2Е выше. В некоторых вариантах осуществления R_9 представляет собой гетероциклическую группу, представленную формулами, показанными в табл. 2F выше. В некоторых вариантах осуществления R_9 представляет собой гетероциклическую группу, представленную формулами, показанными в табл. 2G выше.

В некоторых вариантах осуществления R_9 имеет формулу (D)



где p и g независимо представляют собой 0, 1, 2 или 3;

R_{18} представляет собой H, C_{1-5} ацил, C_{2-6} алкенил, C_{1-8} алкил, C_{1-4} алкилкарбоксамид, C_{2-6} алкинил, C_{1-4} алкилсульфонамид, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамид, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкил, C_{2-6} диалкилкарбоксамид, галоген, гетероарил или фенил, и где гетероарил или фенил могут быть необязательно замещенными 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкокси, amino, C_{1-4} алкиламино, C_{2-6} алкинила, C_{2-8} диалкиламино, галогена, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила и гидроксила.

В некоторых вариантах осуществления R_9 имеет формулу (D), где p и g независимо представляют собой 0 или 1; и R_{18} представляет собой H, карбо- C_{1-6} -алкокси, гетероарил или фенил, и где гетероарил и фенил являются, каждый, необязательно замещенными 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкокси, amino, C_{1-4} алкиламино, C_{2-6} алкинила, C_{2-8} диалкиламино, галогена, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила и гидроксила.

В некоторых вариантах осуществления $p=0$ и $g=0$.

В некоторых вариантах осуществления R_{18} представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкокси, amino, C_{1-4} алкиламино, C_{2-6} алкинила, C_{2-8} диалкиламино, галогена, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила и гидроксила.

В некоторых вариантах осуществления $p=0$ и $g=1$.

В некоторых вариантах осуществления R_{18} представляет собой карбо- C_{1-6} -алкокси или карбокси.

В некоторых вариантах осуществления $p=0$ и $g=0$.

В некоторых вариантах осуществления R_{18} представляет собой гетероарил или фенил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкокси, amino, C_{1-4} алкиламино, C_{2-6} алкинила, C_{2-8} диалкиламино, галогена, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила и гидроксила. В некоторых вариантах осуществления гетероарил выбран из группы, состоящей из 1H-имидазол-4-ила, [1,2,4]триазол-1-ила, [1,2,3]триазол-1-ила, [1,2,4]триазол-4-ила, пиррол-1-ила, пиразол-1-ила, 1H-пиразол-3-ила, имидазол-1-ила, оксазол-5-ила, оксазол-2-ила, [1,3,4]оксадиазол-2-ила, [1,3,4]тиадиазол-2-ила, [1,2,4] оксадиазол-3-ила, [1,2,4]тиадиазол-3-ила, тетразол-1-ила, пиримидин-5-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, пиридазин-3-ила, пиридазин-4-ила, пиразин-2-ила, 1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ила и [1,2,3]тиадиазол-4-ила.

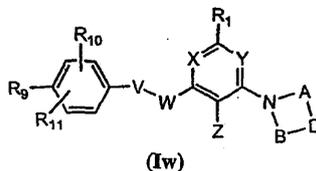
В некоторых вариантах осуществления $p=2$ и $g=1$. В некоторых вариантах осуществления R_{18} представляет собой H, C_{1-5} ацил или C_{1-8} алкил.

В некоторых вариантах осуществления R_{10-13} независимо представляют собой C_{1-5} ацил, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкил, C_{1-4} алкилкарбоксамид, C_{1-4} алкилуреил, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамид, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкил, галоген, C_{1-4} галогеналкокси и C_{1-4} галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления одна или две группы R_{10-13} независимо представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления одна группа R_{10-13} представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления Ar_1 представляет собой фенил и R_9 является замещенным в пара-положении на фениле.

В некоторых вариантах осуществления Ar_1 представляет собой фенил, необязательно замещенный R_9 , R_{10} и R_{11} . В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют формулу (Iw)



где A, B, D, V, W, X, Y, Z, R_1 имеют такие же значения, как здесь описано, выше и ниже;

R_9 представляет собой циано, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбокси, C_{2-6} диалкиламино, C_{1-4} алкилкарбоксамид, C_{2-6} диалкилсульфонамид, C_{1-4} алкилсульфонил, гидроксил, C_{1-4} алкокси, 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, или гетероцикл, где 6-членный гетероарил необязательно представляет собой N-оксид;

R_{10} и R_{11} независимо представляют собой H или галоген.

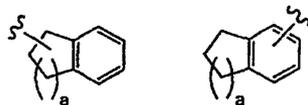
В некоторых вариантах осуществления R_9 представляет собой циано, карбометокси, карбоэтокси, карбоизопропокси, карбокси, диметиламино, диэтиламино, метилэтиламино, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)NH(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_3$, гидроксил, OCH_3 , [1,2,4]триазол-4-ил, тиазол-2-ил, 3H-имидазол-4-ил, 1H-имидазол-2-ил, 1H-имидазол-4-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-

ил, 1-оксиридиин-2-ил, 1-оксиридиин-3-ил, 1-оксиридиин-4-ил или 2-оксооксазолидин-4-ил. В некоторых вариантах осуществления R_{10} представляет собой H и R_{11} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления Ag_1 представляет собой фенил и две соседних группы R_{10} - R_{11} образуют 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную, циклоалкенильную или гетероциклическую группу с фенильной группой, где 5-, 6- или 7-членная группа является необязательно замещенной галогеном.

В некоторых вариантах осуществления Ag_1 представляет собой фенил, и две соседних группы R_{10} - R_{11} , которые образуют 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную группу с фенильной группой, имеют формулы, показанные ниже:

Таблица 5



где a равно 1, 2 или 3, для получения 5-, 6- или 7-членного циклоалкила, слитого вместе с фенильной группой, где два из атомов углерода в кольце являются общими для циклоалкильной и фенильной группы. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил является необязательно замещенным галогеном. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления Ag_1 представляет собой фенил, и две соседних группы R_{10} - R_{11} образуют 5-, 6- или 7-членную циклоалкенильную группу с фенильной группой, и имеют формулы, показанные в табл. 5, и имеют по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод в кольце, которое не является частью фенильной группы (т.е. циклоалкенила), например, 1H-инденил и дигидронафтил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкенил является необязательно замещенным галогеном. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления Ag_1 представляет собой фенил и две соседних группы R_{10} - R_{11} образуют 5-, 6- или 7-членную гетероциклическую группу с фенильной группой и имеют формулы из табл. 5, где один или несколько циклоалкильных атомов углерода в кольце заменены O, S, S(O), S(O)₂, NH или N-C₁₋₄-алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа является необязательно замещенной галогеном. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления Ag_1 представляет собой фенил, и две соседних группы R_{10} - R_{11} образуют 5-членную гетероциклическую группу с фенильной группой. В некоторых вариантах осуществления 5-членная гетероциклическая группа вместе с фенильной группой образует 2,3-дигидробензофуран-5-ильную или бензо[1,3]диоксол-5-ильную группу. В некоторых вариантах осуществления две соседних группы образуют 6-членную гетероциклическую группу с фенильной группой. В некоторых вариантах осуществления 6-членная гетероциклическая группа вместе с фенильной группой образуют 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ильную или 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ильную группу. В некоторых вариантах осуществления две соседних группы образуют 7-членную гетероциклическую группу с фенильной группой. В некоторых вариантах осуществления 7-членная гетероциклическая группа вместе с фенильной группой образуют 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ильную группу.

В некоторых вариантах осуществления Ag_1 представляет собой гетероарил и две соседних группы R_{10} - R_{11} образуют 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную, циклоалкенильную или гетероциклическую группу с гетероарильной группой, где 5-, 6- или 7-членная группа является необязательно замещенной галогеном. В некоторых вариантах осуществления Ag_1 представляет собой гетероарил, выбранный из табл. 2A. В некоторых вариантах осуществления Ag_1 представляет собой гетероарил, выбранный из табл. 4. В некоторых вариантах осуществления две соседних группы образуют 5-членную гетероциклическую группу с гетероарильной группой. В некоторых вариантах осуществления две соседних группы образуют 6-членную гетероциклическую группу с гетероарильной группой. В некоторых вариантах осуществления две соседних группы образуют 7-членную гетероциклическую группу с гетероарильной группой.

В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой H, C₁₋₅ ацил, C₁₋₅ ацилокси, C₂₋₆ алкенил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₅ алкил, C₁₋₄ алкилкарбоксамид, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₄ алкилсульфонамид, C₁₋₄ алкилсульфинил, C₁₋₄ алкилсульфонил, C₁₋₄ алкилтио, C₁₋₄ алкилуреил, amino, арилсульфонил, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамид, карбокси, циано, C₃₋₆ циклоалкил, C₂₋₆ диалкилкарбоксамид, галоген, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкилсульфинил, C₁₋₄ галогеналкилсульфонил, C₁₋₄ галогеналкилтио, гетероцикл, гидроксил, нитро, C₄₋₇ оксоциклоалкил, сульфонамид и нитро.

В некоторых вариантах осуществления R_5 и R_6 независимо представляют собой H или F.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N и Y представляет собой CH.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N и Y представляет собой CF.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой CH и Y представляет собой N.

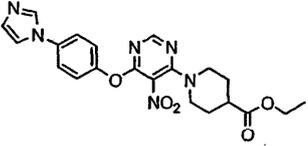
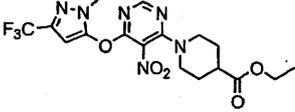
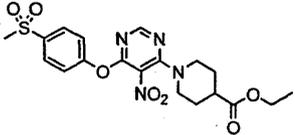
В некоторых вариантах осуществления X и Y представляют собой N.

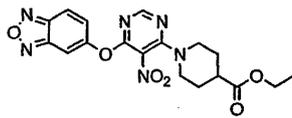
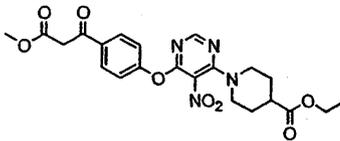
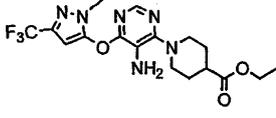
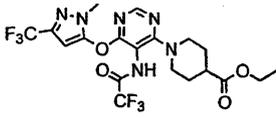
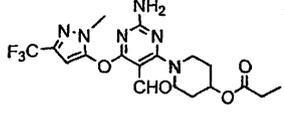
В некоторых вариантах осуществления X и Y представляют собой CH.

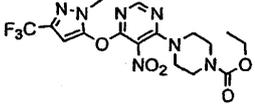
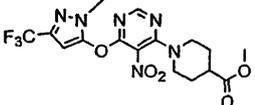
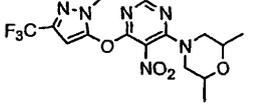
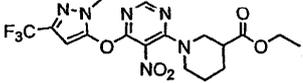
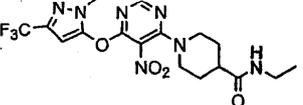
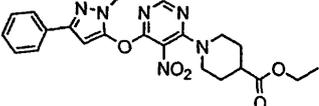
В некоторых вариантах осуществления X представляет собой CH и Y представляет собой CF.

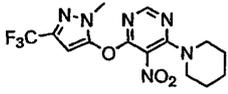
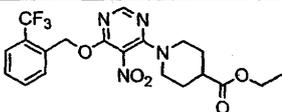
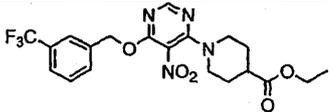
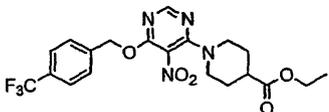
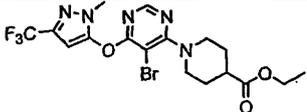
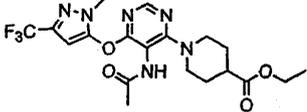
Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя соединения, иллюстрируемые в табл. А, В, С, D и E; эти таблицы представлены ниже.

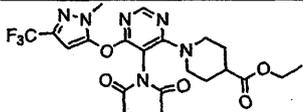
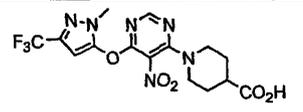
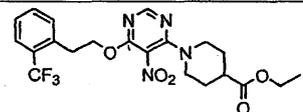
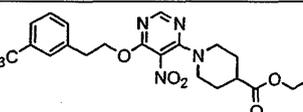
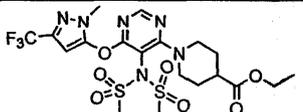
Таблица А

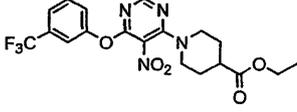
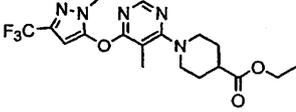
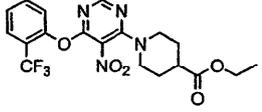
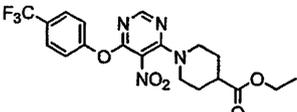
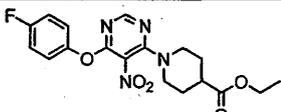
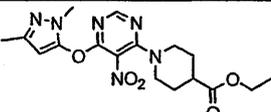
| № Соединения | Структурная формула | Химическое наименование |
|--------------|---|--|
| А1 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-имидазол-1-ил-фенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| А2 |  | Этиловый эфир 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| А3 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-метансульфонил-фенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |

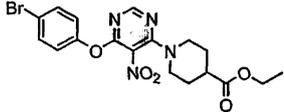
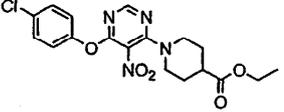
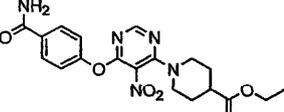
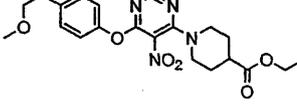
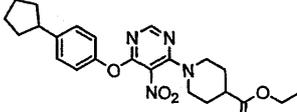
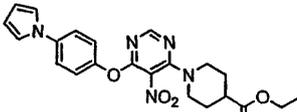
| | | |
|----|---|---|
| A4 |  | Этиловый эфир 1-[6-бензо[1,2,5]оксадиазол-5-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A5 |  | Этиловый эфир 1-(6-[4-(2-метоксикарбонил-ацетил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A6 |  | Этиловый эфир 1-[5-Амино-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A7 |  | Этиловый эфир 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-(2,2,2-трифтор-ацетиламино)-пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A8 |  | 1-[2-амино-5-формил-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-иловый эфир пропиононовой кислоты |

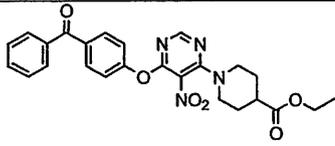
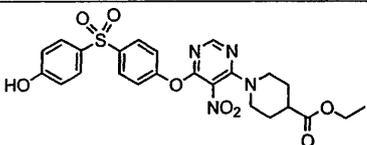
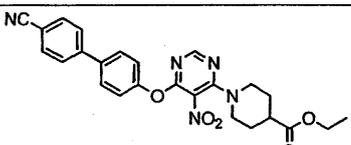
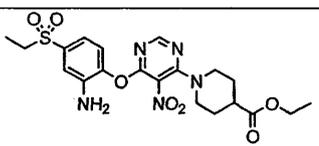
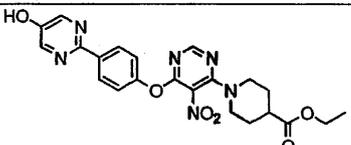
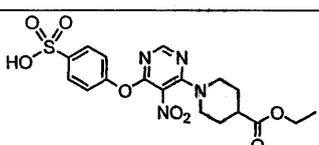
| | | |
|-----|---|--|
| A9 |  | Этиловый эфир 4-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты |
| A10 |  | Метилловый эфир 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A11 |  | 2,6-Диметил-4-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]-морфолин |
| A12 |  | Этиловый эфир 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-3-карбоновой кислоты |
| A13 |  | Этиламид 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A14 |  | Этиловый эфир 1-[6-(2-метил-5-фенил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |

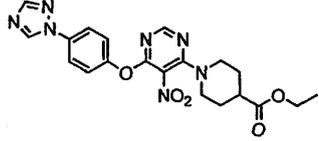
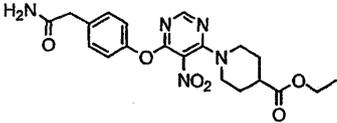
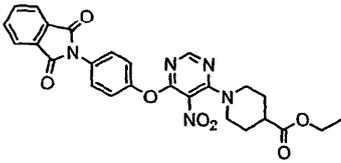
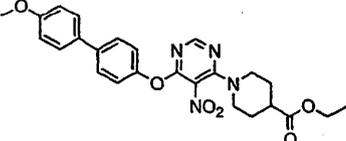
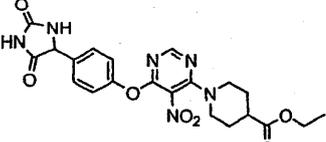
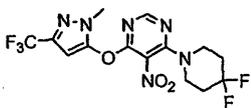
| | | |
|-----|---|--|
| A15 |  | 4-(2-Метил-5-трифторметил-3-илокси)-5-нитро-6-пиперидин-1-ил-пиримидин |
| A16 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(2-трифторметил-бензилокси) пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A17 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(3-трифторметил-бензилокси) пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A18 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметил-бензилокси) пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A19 |  | Этиловый эфир 1-[5-бром-6-(2-метил-5-трифторметил-3-илокси) пиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A20 |  | Этиловый эфир 1-[5-ацетиламино-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси) пиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |

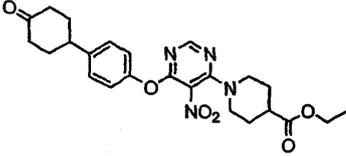
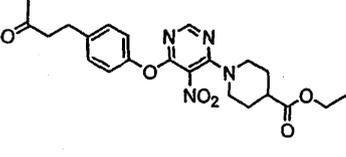
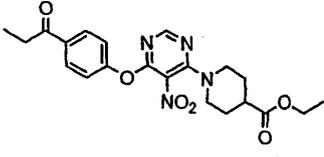
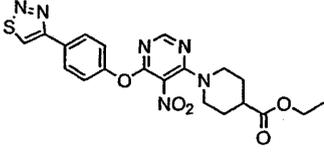
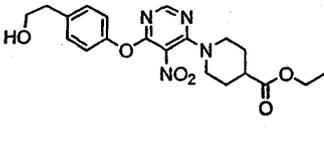
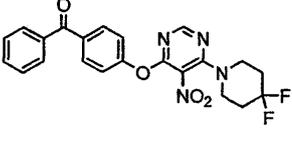
| | | |
|-----|---|--|
| A21 |  | <p>Этиловый эфир 1-[5- диацетиламино-6-(2- метил-5-трифторметил-2Н- пиразол-3- илокси) пиримидин-4- ил] пиперидин-4- карбоновой кислоты</p> |
| A22 |  | <p>1-[6-(2-Метил-5- трифторметил-2Н-пиразол- 3-илокси)-5- нитропиримидин-4- ил] пиперидин-4- карбоновая кислота</p> |
| A23 |  | <p>Этиловый эфир 1-(5- нитро-6-[2-(2- трифторметил-фенил)- этокси]-пиримидин-4-ил)- пиперидин-4-карбоновой кислоты</p> |
| A24 |  | <p>Этиловый эфир 1-(5- нитро-6-[2-(3- трифторметил-фенил)- этокси]-пиримидин-4-ил)- пиперидин-4-карбоновой кислоты</p> |
| A25 |  | <p>Этиловый эфир 1-[5-ди- (метансульфонил)амино-6- (2-метил-5-трифторметил- 2Н-пиразол-3- илокси) пиримидин-4- ил] пиперидин-4- карбоновой кислоты</p> |

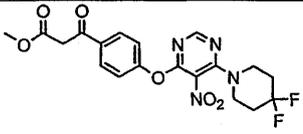
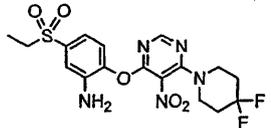
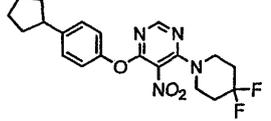
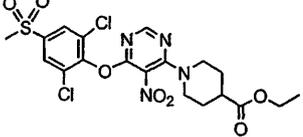
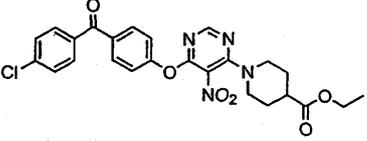
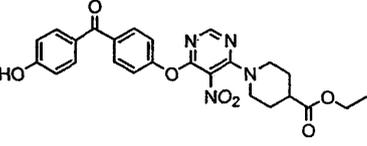
| | | |
|-----|---|--|
| A26 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(3-трифторметил-фенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A27 |  | Этиловый эфир 1-[5-метил-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A28 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(2-трифторметил-фенокси)пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A29 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметил-фенокси)пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A30 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-фтор-фенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A31 |  | Этиловый эфир 1-[6-(2,5-диметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |

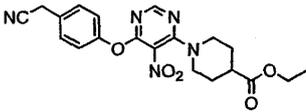
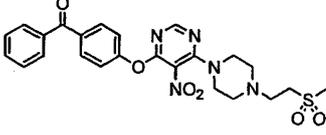
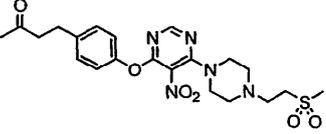
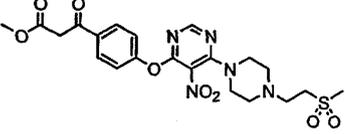
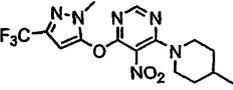
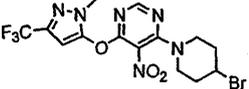
| | | |
|-----|---|--|
| А32 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-бром-фенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| А33 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-хлор-фенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| А34 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-карбамоил-фенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| А35 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-(2-метокси-этил)фенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| А36 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-циклопентил-фенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| А37 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-пиррол-1-ил-фенокси)пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |

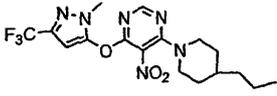
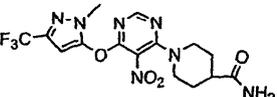
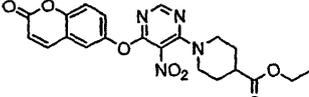
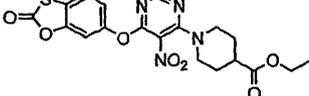
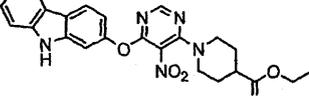
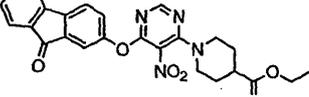
| | | |
|-----|---|--|
| A38 |  | <p>Этиловый эфир 1-[6-(4-бензоил-фенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты</p> |
| A39 |  | <p>Этиловый эфир 1-[6-[4-(4-гидрокси-бензолсульфонил)-фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты</p> |
| A40 |  | <p>Этиловый эфир 1-[6-(4'-циано-бифенил-4-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты</p> |
| A41 |  | <p>Этиловый эфир 1-[6-(2-амино-4-этансульфонил-фенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты</p> |
| A42 |  | <p>Этиловый эфир 1-[6-[4-(5-гидрокси-пиримидин-2-ил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты</p> |
| A43 |  | <p>Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-сульфо-фенокси)-пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты</p> |

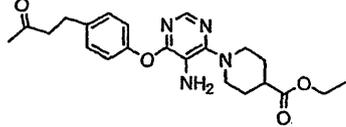
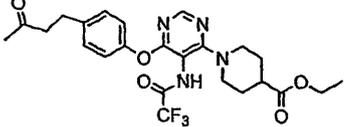
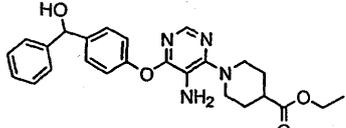
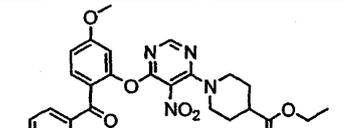
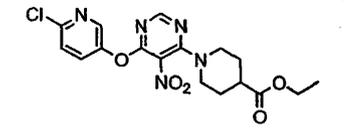
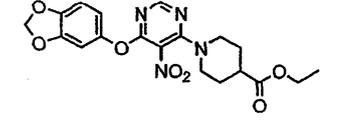
| | | |
|-----|---|--|
| A44 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-[1,2,4]триазол-1-ил-фенокси)пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A45 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-карбамоилметил-фенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A46 |  | Этиловый эфир 1-{6-[4-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A47 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4'-метокси-бифенил-4-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A48 |  | Этиловый эфир 1-{6-[4-(2,5-диоксо-имидазолидин-4-ил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A49 |  | 4-(4,4-Дифтор-пиперидин-1-ил)-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин |

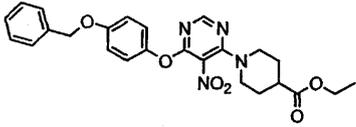
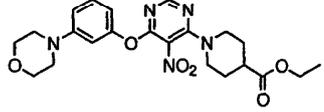
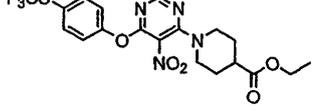
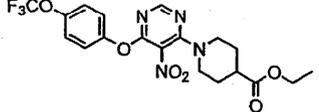
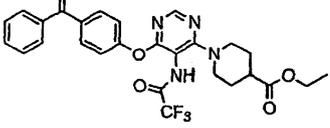
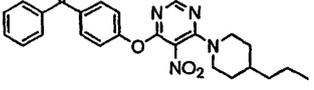
| | | |
|-----|---|---|
| A50 |  | Этиловый эфир 1-{5-нитро-6-[4-(4-оксоциклогексил)фенокси]-пиримидин-4-ил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A51 |  | Этиловый эфир 1-{5-нитро-6-[4-(3-оксобутил)фенокси]-пиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A52 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-пропионилфенокси)пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A53 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-ил)фенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A54 |  | Этиловый эфир 1-(6-[4-(2-гидроксиэтил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A55 |  | {4-[6-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}фенилметанон |

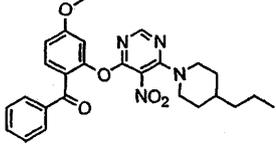
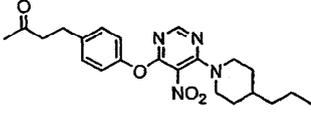
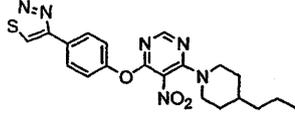
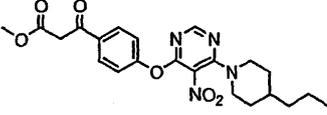
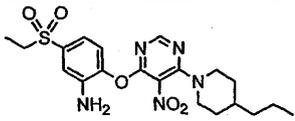
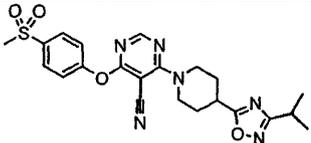
| | | |
|-----|---|---|
| A56 |  | Метилвый эфир 3-{4-[6-(4,4-дифтор-пиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}-3-оксопропионовой кислоты |
| A57 |  | 2-[6-(4,4-Дифтор-пиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]-5-этансульфонил-фениламин |
| A58 |  | 4-(4-Циклопентил-фенокси)-6-(4,4-дифтор-пиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин |
| A59 |  | Этиловый эфир 1-[6-(2,6-дихлор-4-метансульфонил-фенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A60 |  | Этиловый эфир 1-{6-[4-(4-хлор-бензоил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A61 |  | Этиловый эфир 1-{6-[4-(4-гидрокси-бензоил)-фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты |

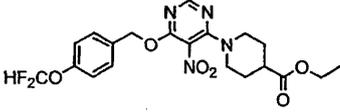
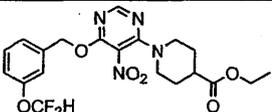
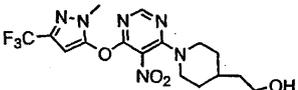
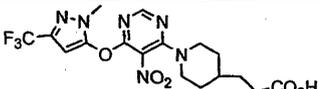
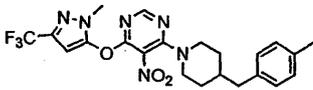
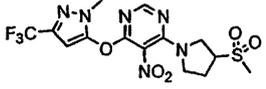
| | | |
|-----|---|--|
| A62 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-цианометил-фенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A63 |  | (4-{6-[4-(2-метансульфонил-этил)пиперазин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-илокси}фенил)фенил-метанон |
| A64 |  | 4-(4-{6-[4-(2-метансульфонил-этил)-пиперазин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-илокси}фенил)-бутан-2-он |
| A65 |  | Метилловый эфир 3-(4-{6-[4-(2-метансульфонил-этил)-пиперазин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-илокси}фенил)-3-оксо-пропионовою кислоты |
| A66 |  | 4-(4-Метил-пиперидин-1-ил)-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин |
| A67 |  | 4-(4-Бром-пиперидин-1-ил)-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин |

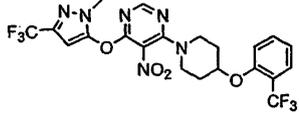
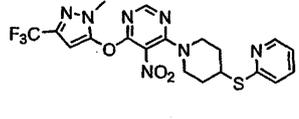
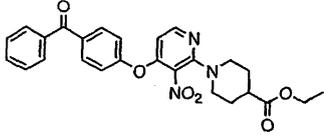
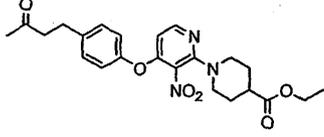
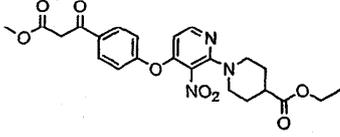
| | | |
|-----|---|--|
| A68 |  | 4-(2-Метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-(4-пропил-пиперидин-1-ил) пиримидин |
| A69 |  | Амид 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A70 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(2-оксо-2Н-хромен-6-илокси) пиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A71 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(2-оксо-бензо[1,3]оксатиол-6-илокси) пиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A72 |  | Этиловый эфир 1-[6-(9Н-карбазол-2-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A73 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(9-оксо-9Н-флуорен-2-илокси) пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |

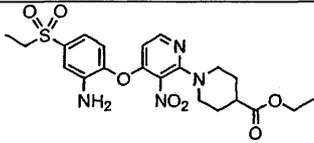
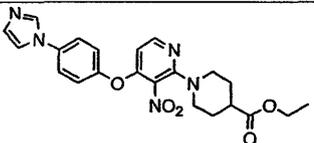
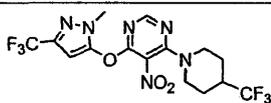
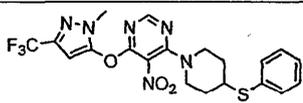
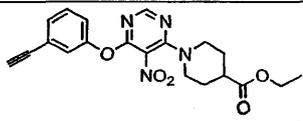
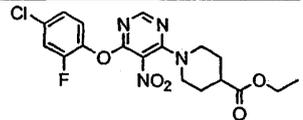
| | | |
|-----|---|---|
| A74 |  | Этиловый эфир 1-(5-амино-6-[4-(3-оксо-бутил)-фенокси]-пиримидин-4-ил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A75 |  | Этиловый эфир 1-[6-[4-(3-оксо-бутил)фенокси]-5-(2,2,2-трифтор-ацетиламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A76 |  | Этиловый эфир 1-(5-амино-6-[4-(гидрокси-фенил-метил)фенокси]-пиримидин-4-ил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A77 |  | Этиловый эфир 1-[6-(2-бензоил-5-метокси-фенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A78 |  | Этиловый эфир 1-[6-(6-хлор-пиридин-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A79 |  | Этиловый эфир 1-[6-(бензо[1,3]диоксол-5-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбонвой кислоты |

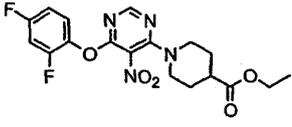
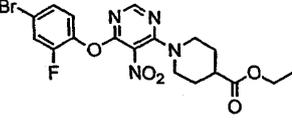
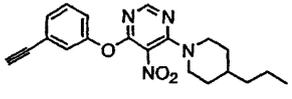
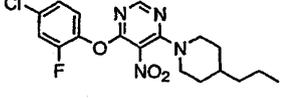
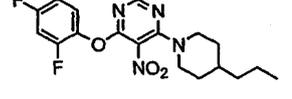
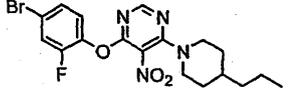
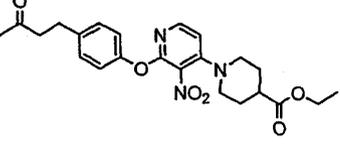
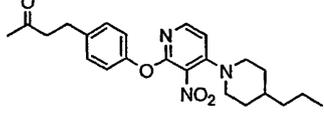
| | | |
|-----|---|--|
| A80 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-бензилокси-фенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A81 |  | Этиловый эфир 1-[6-(3-морфолин-4-ил-фенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A82 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметилсульфанил-фенокси)пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A83 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметокси-фенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A84 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-бензоил-фенокси)-5-(2,2,2-трифтор-ацетиламино)-пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A85 |  | { 4-[5-Нитро-6-(4-пропил-пиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фенил}фенил-метанон |

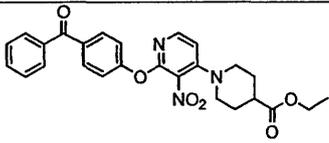
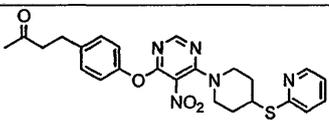
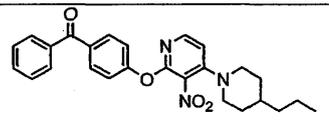
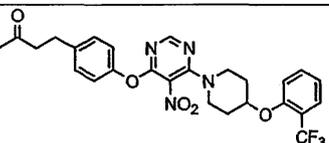
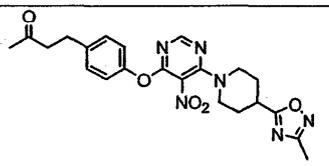
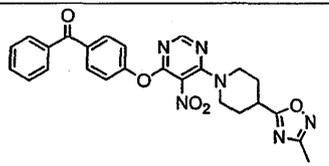
| | | |
|-----|---|--|
| A86 |  | {4-Метокси-2-[5-нитро-6-(4-пропил-пиперидин-1-ил) пириимидин-4-илокси] фенил} фенил-метанон |
| A87 |  | 4-[4-[5-Нитро-6-(4-пропил-пиперидин-1-ил) пириимидин-4-илокси] фенил]-бутан-2-он |
| A88 |  | 5-Нитро-4-(4-пропил-пиперидин-1-ил)-6-(4-[1,2,3] тиадиазол-4-ил-фенокси) пириимидин |
| A89 |  | Метилловый эфир 3-(4-[5-нитро-6-(4-пропил-пиперидин-1-ил) пириимидин-4-илокси] фенил)-3-оксо-пропионовой кислоты |
| A90 |  | 5-Этансульфонил-2-[5-нитро-6-(4-пропил-пиперидин-1-ил) пириимидин-4-илокси] фениламин |
| A91 |  | 4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4] оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонил-фенокси) пириимидин-5-карбонитрил |

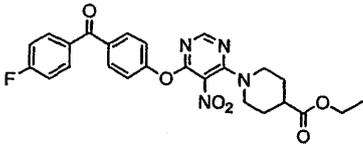
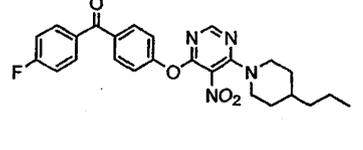
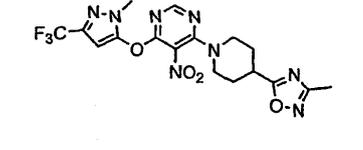
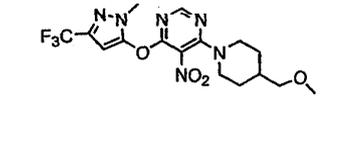
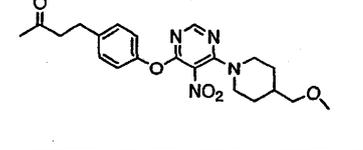
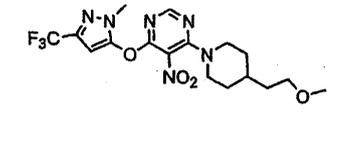
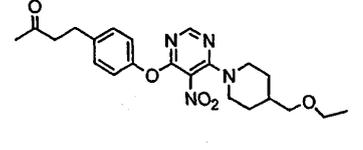
| | | |
|-----|---|---|
| A92 |  | <p>Этиловый эфир 1-[6-(4-дифторметокси-бензилокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты</p> |
| A93 |  | <p>Этиловый эфир 1-[6-(3-дифторметокси-бензилокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты</p> |
| A94 |  | <p>2-[1-[6-(2-Метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил]этанол</p> |
| A95 |  | <p>3-[1-[6-(2-Метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил]-пропионовая кислота</p> |
| A96 |  | <p>4-[4-(4-Метил-бензил)-пиперидин-1-ил]-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин</p> |
| A97 |  | <p>4-(3-Метансульфонил-пирролидин-1-ил)-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин</p> |

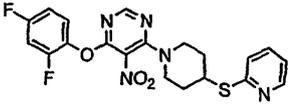
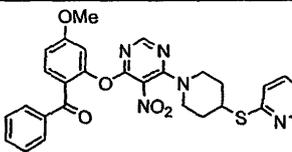
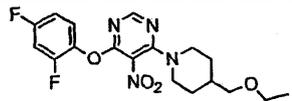
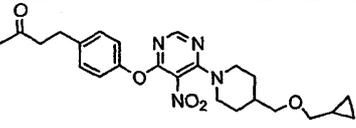
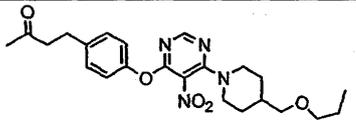
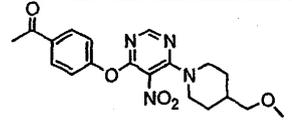
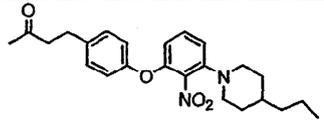
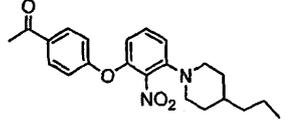
| | | |
|------|---|--|
| A98 |  | 4-(2-Метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-[4-(2-трифторметил-фенокси)-пиперидин-1-ил]-пиримидин |
| A99 |  | 4-(2-Метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)-пиперидин-1-ил]-пиримидин |
| A100 |  | Этиловый эфир 4'-[4-бензоил-фенокси]-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-карбоновой кислоты |
| A101 |  | Этиловый эфир 3'-нитро-4'-[4-(3-оксо-бутил)-фенокси]-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-карбоновой кислоты |
| A102 |  | Этиловый эфир 4'-[4-(2-метоксикарбонил-ацетил)фенокси]-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-карбоновой кислоты |

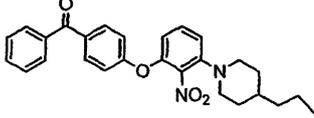
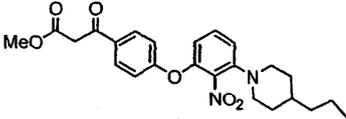
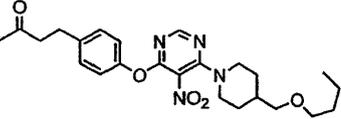
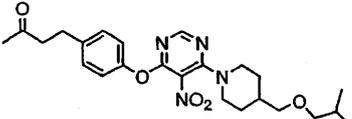
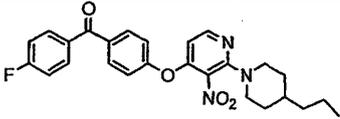
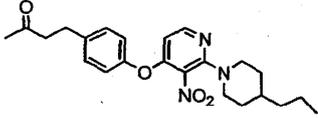
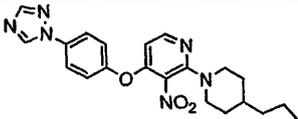
| | | |
|------|---|---|
| A103 |  | Этиловый эфир 4'-((2-амино-4-этансульфонил-фенокси)-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-карбоновой кислоты |
| A104 |  | Этиловый эфир 4'-((4-имидазол-1-ил-фенокси)-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-карбоновой кислоты |
| A105 |  | 4-(2-Метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-(4-трифторметил-пиперидин-1-ил) пиримидин |
| A106 |  | 4-(2-Метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-(4-фенилсульфанил-пиперидин-1-ил) пиримидин |
| A107 |  | Этиловый эфир 1-[6-(3-этинил-фенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A108 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-хлор-2-фтор-фенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |

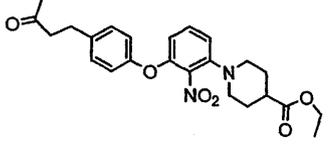
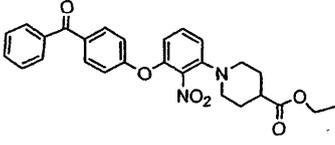
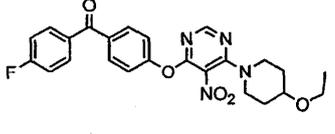
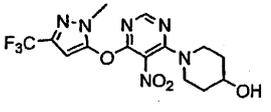
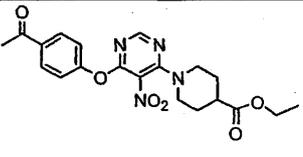
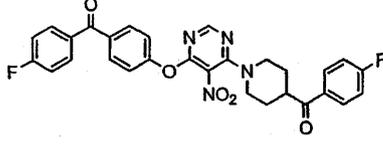
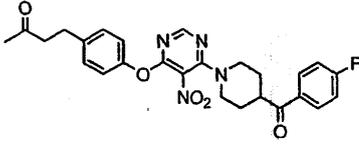
| | | |
|------|---|--|
| A109 |  | Этиловый эфир 1-[6-(2,4-дифтор-фенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A110 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-бром-2-фтор-фенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A111 |  | 4-(3-Этинил-фенокси)-5-нитро-6-(4-пропил-пиперидин-1-ил)-пиримидин |
| A112 |  | 4-(4-Хлор-2-фтор-фенокси)-5-нитро-6-(4-пропил-пиперидин-1-ил)пиримидин |
| A113 |  | 4-(2,4-Дифтор-фенокси)-5-нитро-6-(4-пропил-пиперидин-1-ил)пиримидин |
| A114 |  | 4-(4-Бром-2-фтор-фенокси)-5-нитро-6-(4-пропил-пиперидин-1-ил)пиримидин |
| A115 |  | Этиловый эфир 3'-нитро-2'-[4-(3-оксо-бутил)фенокси]-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-4-карбоновой кислоты |
| A116 |  | 4-[4-(3'-Нитро-4-пропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-2'-илокси)фенил]-бутан-2-он |

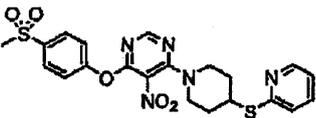
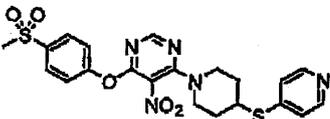
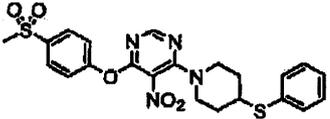
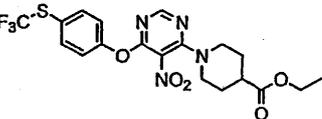
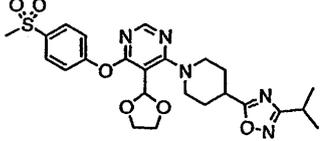
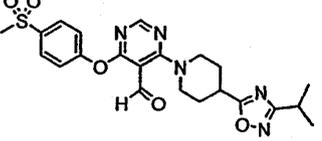
| | | |
|------|---|---|
| A117 |  | <p>Этиловый эфир 2'-(4-бензоил-фенокси)-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-4-карбоновой кислоты</p> |
| A118 |  | <p>4-(4-{5-Нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)-пиперидин-1-ил]-пириимидин-4-илокси}фенил)-бутан-2-он</p> |
| A119 |  | <p>[4-(3'-Нитро-4-пропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-2'-илокси)фенил]фенил-метанон</p> |
| A120 |  | <p>4-(4-{5-Нитро-6-[4-(2-трифторметил-фенокси)-пиперидин-1-ил]-пириимидин-4-илокси}фенил)-бутан-2-он</p> |
| A121 |  | <p>4-(4-{6-[4-(3-Метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-5-нитропириимидин-4-илокси}фенил)-бутан-2-он</p> |
| A122 |  | <p>(4-{6-[4-(3-Метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-5-нитропириимидин-4-илокси}-фенил)фенил-метанон</p> |

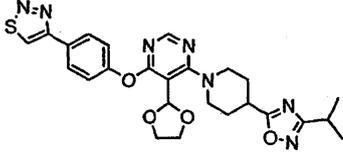
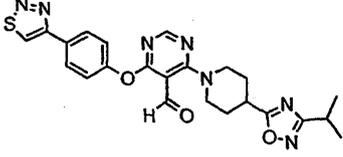
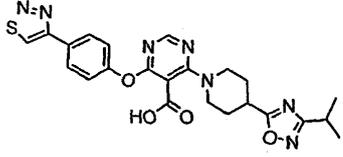
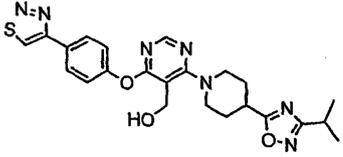
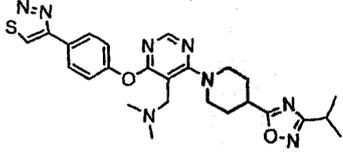
| | | |
|------|---|---|
| A123 |  | Этиловый эфир 1-{6-[4-(4-фтор-бензоил) фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A124 |  | (4-Фтор-фенил)-{4-[5-нитро-6-(4-пропил-пиперидин-1-ил)-пиримидин-4-илокси] фенил}-метанон |
| A125 |  | 4-[4-(3-Метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин |
| A126 |  | 4-(4-Метоксиметил-пиперидин-1-ил)-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин |
| A127 |  | 4-{4-[6-(4-Метоксиметил-пиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси] фенил}-бутан-2-он |
| A128 |  | 4-[4-(2-Метокси-этил)-пиперидин-1-ил]-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин |
| A129 |  | 4-{4-[6-(4-Этоксиметил-пиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси] фенил}-бутан-2-он |

| | | |
|------|---|---|
| A130 |  | 4-(2,4-Дифтор-фенокси)-5-нитро-6-[4-(пиридин-2-ил)сульфанил]пиперидин-1-ил]-пиримидин |
| A131 |  | (4-Метокси-2-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-ил)сульфанил]-пиперидин-1-ил]пиримидин-4-илокси}фенил)фенил-метанон |
| A132 |  | 4-(2,4-Дифтор-фенокси)-6-(4-этоксиметил-пиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин |
| A133 |  | 4-{4-[6-(4-Циклопропилметоксиметил-пиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}-бутан-2-он |
| A134 |  | 4-{4-[5-Нитро-6-(4-пропоксиметил-пиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фенил}-бутан-2-он |
| A135 |  | 1-{4-[6-(4-Метоксиметил-пиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}-этанон |
| A136 |  | 4-{4-[2-Нитро-3-(4-пропил-пиперидин-1-ил)фенокси]-фенил}-бутан-2-он |
| A137 |  | 1-{4-[2-Нитро-3-(4-пропил-пиперидин-1-ил)фенокси]-фенил}этанон |

| | | |
|------|---|---|
| A138 |  | { 4-[2-Нитро-3-(4-пропил-пиперидин-1-ил) фенокси] фенил} фенил-метанон |
| A139 |  | Метильный эфир 3-(4-[2-нитро-3-(4-пропил-пиперидин-1-ил) фенокси] - фенил)-3-оксо-пропионовой кислоты |
| A140 |  | 4-{4-[6-(4-Бутоксиметил-пиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси] фенил}-бутан-2-он |
| A141 |  | 4-{4-[6-(4-Изобутоксиметил-пиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси] фенил}-бутан-2-он |
| A142 |  | (4-Фтор-фенил)-[4-(3'-нитро-4-пропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2'] бипиридинил-4'-илокси) фенил]-метанон |
| A143 |  | 4-[4-(3'-Нитро-4-пропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2'] бипиридинил-4'-илокси) фенил]-бутан-2-он |
| A144 |  | 3'-Нитро-4-пропил-4'-(4-[1,2,4] триазол-1-ил-фенокси)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2'] бипиридинил |

| | | |
|------|---|---|
| A145 |  | Этиловый эфир 1-{2-нитро-3-[4-(3-оксо-бутил)-фенокси]фенил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A146 |  | Этиловый эфир 1-[3-(4-бензоил-фенокси)-2-нитро-фенил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A147 |  | {4-[6-(4-Этоксипиперидин-1-ил)-5-нитропириимидин-4-илокси]фенил)-(4-фтор-фенил)-метанон |
| A148 |  | 1-[6-(2-Метил-5-трифторметил-2Н-пирозол-3-илокси)-5-нитропириимидин-4-ил]пиперидин-4-ол |
| A149 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-ацетил-фенокси)-5-нитропириимидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A150 |  | (1-{6-[4-(4-фтор-бензоил)-фенокси]-5-нитропириимидин-4-ил}-пиперидин-4-ил)-(4-фтор-фенил)-метанон |
| A151 |  | 4-(4-{6-[4-(4-Фтор-бензоил)-пиперидин-1-ил]-5-нитропириимидин-4-илокси}фенил)-бутан-2-он |

| | | |
|------|---|--|
| A152 |  | 4 - (4-Метансульфонил-фенокси) -5-нитро-6 - [4 - (пиридин-2-илсульфанил) - пиперидин-1-ил] пиримидин |
| A153 |  | 4 - (4-Метансульфонил-фенокси) -5-нитро-6 - [4 - (пиридин-4-илсульфанил) - пиперидин-1-ил] пиримидин |
| A154 |  | 4 - (4-Метансульфонил-фенокси) -5-нитро-6 - (4 - фенилсульфанил-пиперидин-1-ил] пиримидин |
| A155 |  | Этиловый эфир 1 - [5-нитро-6 - (4 - трифторметилсульфанил-фенокси) пиримидин-4 -ил] - пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| A156 |  | 5 - [1, 3]Диоксолан-2-ил-4 - [4 - (3-изопропил- [1, 2, 4] оксадиазол-5-ил) - пиперидин-1-ил] -6 - (4 - метансульфонил-фенокси) - пиримидин |
| A157 |  | 4 - [4 - (3-Изопропил- [1, 2, 4] оксадиазол-5-ил) - пиперидин-1-ил] -6 - (4 - метансульфонил-фенокси) пиримидин-5-карбальдегид |

| | | |
|------|---|---|
| A158 |  | 5-[1,3]Диоксолан-2-ил-4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-ил-фенокси)пиримидин |
| A159 |  | 4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-ил-фенокси)пиримидин-5-карбальдегид |
| A160 |  | 4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-ил-фенокси)пиримидин-5-карбоновая кислота |
| A161 |  | [4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-ил-фенокси)пиримидин-5-ил]-метанол |
| A162 |  | [4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-ил-фенокси)пиримидин-5-илметил]-диметил-амин |

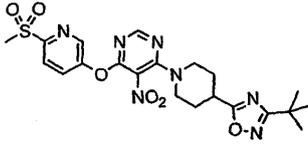
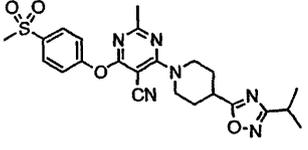
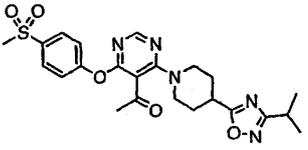
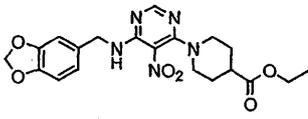
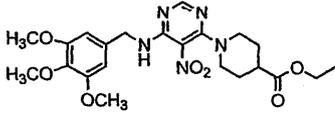
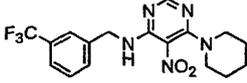
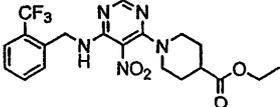
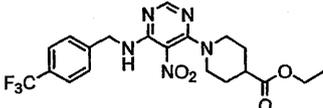
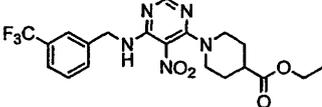
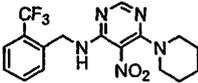
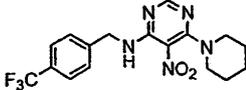
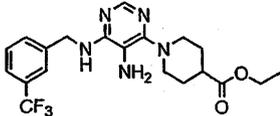
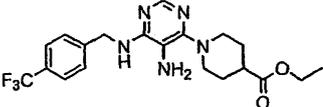
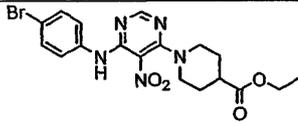
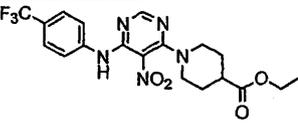
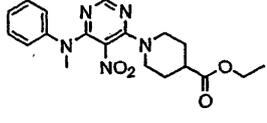
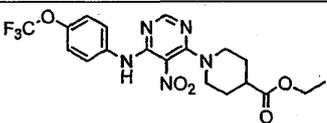
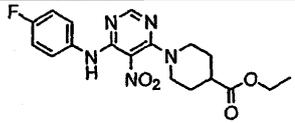
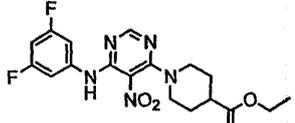
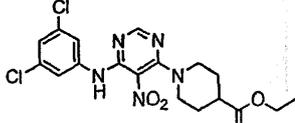
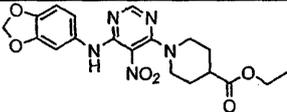
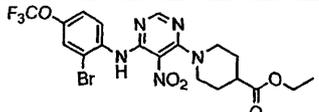
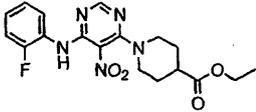
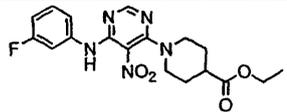
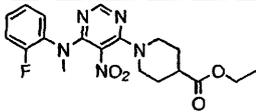
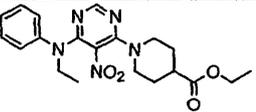
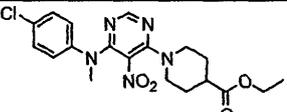
| | | |
|------|---|--|
| A163 |  | 4-[4-(3-трет-Бутил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-6-(6-метансульфонил-пиридин-3-илокси)-5-нитропиримидин |
| A164 |  | 4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонил-фенокси)-2-метил-пиримидин-5-карбонитрил |
| A165 |  | 1-[4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонил-фенокси) пиримидин-5-ил]-этанон |

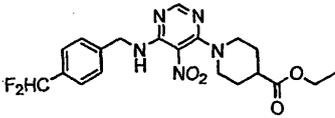
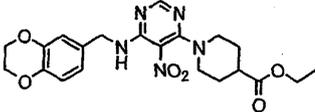
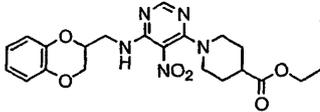
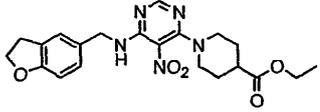
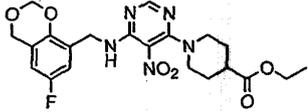
Таблица В

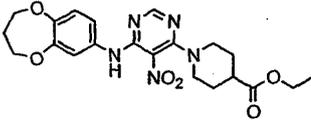
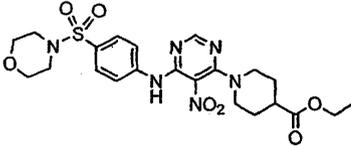
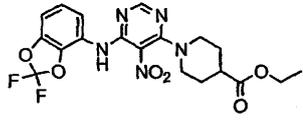
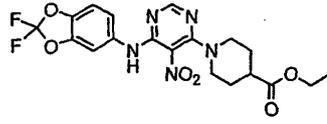
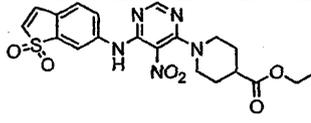
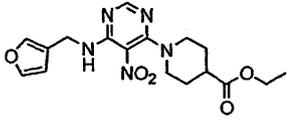
| № Соединения | Структурная формула | Химическое наименование |
|--------------|---|---|
| B1 |  | Этиловый эфир 1-{6-[(бензо[1,3]диоксол-5-илметил)амино]-5-нитропиримидин-4-ил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B2 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(3,4,5-триметоксибензиламино) пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |

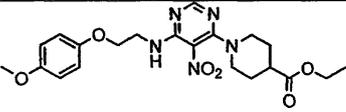
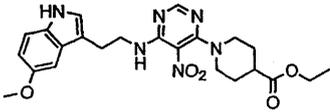
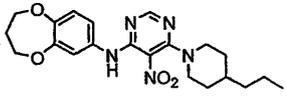
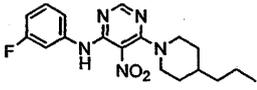
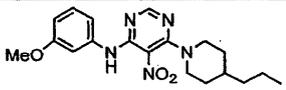
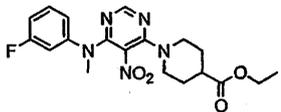
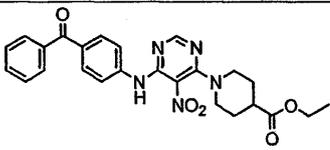
| | | |
|-----|---|--|
| B3 |  | (5-Нитро-6-пиперидин-1-ил-пиримидин-4-ил) - (3-трифторметил-бензил) амин |
| B4 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(2-трифторметил-бензиламино) пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B5 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметил-бензиламино) пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B6 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(3-трифторметил-бензиламино) пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B7 |  | (5-Нитро-6-пиперидин-1-ил-пиримидин-4-ил) - (2-трифторметил-бензил) -амин |
| B8 |  | (5-Нитро-6-пиперидин-1-ил-пиримидин-4-ил) - (4-трифторметил-бензил) амин |
| B9 |  | Этиловый эфир 1-[5-амино-6-(3-трифторметил-бензиламино) пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B10 |  | Этиловый эфир 1-[5-амино-6-(4-трифторметил-бензиламино) пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |

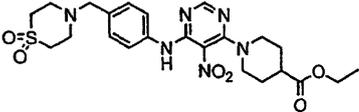
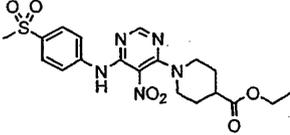
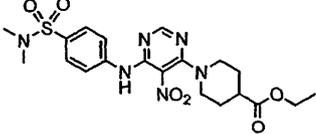
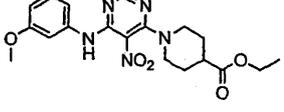
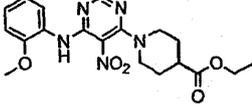
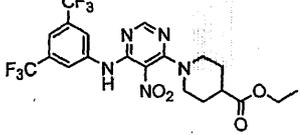
| | | |
|-----|---|--|
| B11 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-бром-фениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B12 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметил-фениламино)пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B13 |  | Этиловый эфир 1-[6-(метил-фенил-амино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B14 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметокси-фениламино)пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B15 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-фтор-фениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B16 |  | Этиловый эфир 1-[6-(3,5-дифтор-фениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B17 |  | Этиловый эфир 1-[6-(3,5-дихлор-фениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |

| | | |
|-----|---|--|
| B18 |  | Этиловый эфир 1-[6-(бензо [1,3] диоксол-5-иламино) -5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B19 |  | Этиловый эфир 1-[6-(2-бром-4-трифторметокси-фениламино) -5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B20 |  | Этиловый эфир 1-[6-(2-фтор-фениламино) -5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B21 |  | Этиловый эфир 1-[6-(3-фтор-фениламино) -5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B22 |  | Этиловый эфир 1-{6-[(2-фтор-фенил) -метил-амино] -5-нитропиримидин-4-ил} - пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B23 |  | Этиловый эфир 1-[6-(этил-фенил-амино) -5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B24 |  | Этиловый эфир 1-{6-[(4-хлор-фенил) -метил-амино] -5-нитропиримидин-4-ил} - |

| | | |
|-----|---|---|
| | | пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B25 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-дифторметил-бензиламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B26 |  | Этиловый эфир 1-{6-[(2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-6-илметил)амино]-5-нитропиримидин-4-ил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B27 |  | Этиловый эфир 1-{6-[(2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксин-2-илметил)амино]-5-нитропиримидин-4-ил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B28 |  | Этиловый эфир 1-{6-[(2,3-дигидро-бензофуран-5-илметил)амино]-5-нитропиримидин-4-ил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B29 |  | Этиловый эфир 1-{6-[(6-фтор-4H-бензо[1,3]диоксин-8-илметил)амино]-5-нитропиримидин-4-ил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты |

| | | |
|-----|---|--|
| B30 |  | <p>Этиловый эфир 1-[6-(3,4-дигидро-2H-бензо [b] [1, 4] диоксепин-7-иламино) -5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты</p> |
| B31 |  | <p>Этиловый эфир 1-{6-[4-(морфолин-4-сульфонил) -фениламино] -5-нитропиримидин-4-ил} -пиперидин-4-карбоновой кислоты</p> |
| B32 |  | <p>Этиловый эфир 1-[6-(2,2-дифтор-бензо [1, 3] диоксол-4-иламино) -5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты</p> |
| B33 |  | <p>Этиловый эфир 1-[6-(2,2-дифтор-бензо [1, 3] диоксол-5-иламино) -5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты</p> |
| B34 |  | <p>Этиловый эфир 1-[6-(1,1-диоксо-1H-1λ⁶-бензо [b] тиофен-6-иламино) -5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты</p> |
| B35 |  | <p>Этиловый эфир 1-[6-[(фуран-3-илметил)амино]-5-нитропиримидин-4-ил]-</p> |

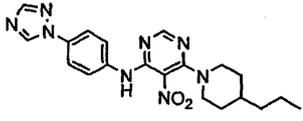
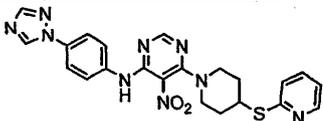
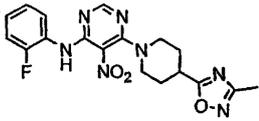
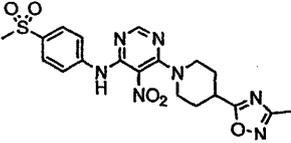
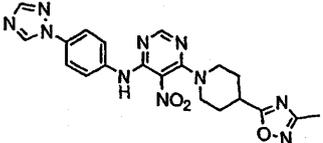
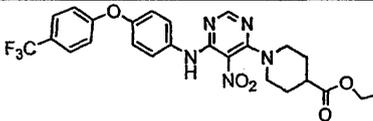
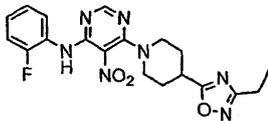
| | | |
|-----|---|--|
| | | пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B36 |  | Этиловый эфир 1-{6-[2-(4-метокси-фенокси)-этиламино]-5-нитропиримидин-4-ил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B37 |  | Этиловый эфир 1-{6-[2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)-этиламино]-5-нитропиримидин-4-ил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B38 |  | (3,4-Дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-амин |
| B39 |  | (3-Фтор-фенил)-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-амин |
| B40 |  | (3-Метокси-фенил)-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-амин |
| B41 |  | Этиловый эфир 1-{6-[(3-фтор-фенил)-метил-амино]-5-нитропиримидин-4-ил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B42 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-бензоил-фениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой |

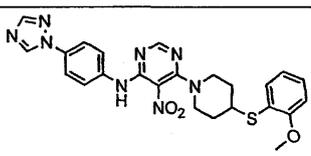
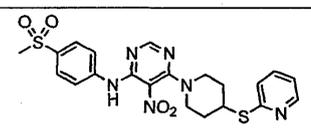
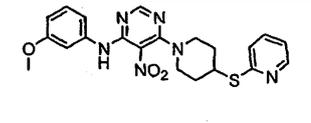
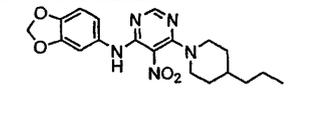
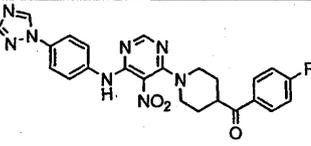
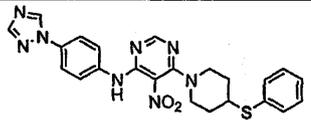
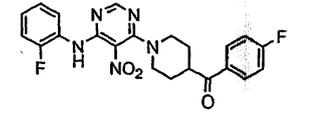
| | | |
|-----|---|---|
| B43 |  | <p>кислоты</p> <p>Этиловый эфир 1-[6-[4-(1,1-диоксо-1λ⁶-тиоморфолин-4-илметил)-фениламино]-5-нитропиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты</p> |
| B44 |  | <p>Этиловый эфир 1-[6-(4-метансульфонил-фениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты</p> |
| B45 |  | <p>Этиловый эфир 1-[6-(4-диметилсульфоамил-фениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты</p> |
| B46 |  | <p>Этиловый эфир 1-[6-(3-метокси-фениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты</p> |
| B47 |  | <p>Этиловый эфир 1-[6-(2-метокси-фениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты</p> |
| B48 |  | <p>Этиловый эфир 1-[6-(3,5-бис-трифторметил-фениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой</p> |

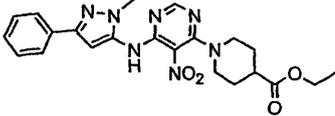
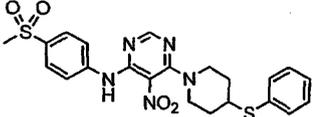
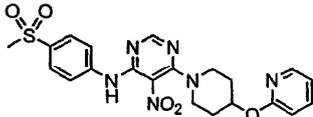
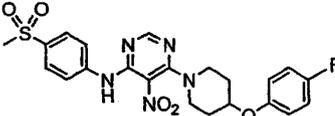
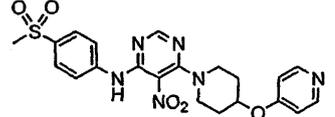
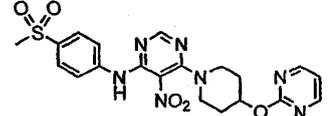
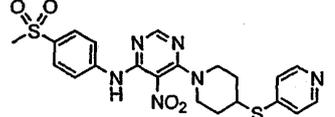
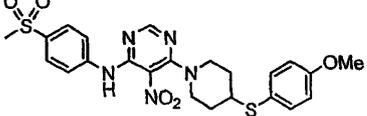
| | | |
|-----|--|---|
| | | кислоты |
| B49 | | Этиловый эфир 1-[6-(2,5-диметокси-фениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B50 | | Этиловый эфир 1-[6-(3,5-диметокси-бензиламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B51 | | [5-Нитро-6-(4-пропил-пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]- (3,4,5-триметокси-бензил) амин |
| B52 | | (3,5-Диметокси-бензил) - [5-нитро-6-(4-пропил-пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-амин |
| B53 | | (4-{5-Нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)-пиперидин-1-ил]-пиридин-4-иламино}фенил)фенил-метанон |
| B54 | | (4-{5-Нитро-6-[4-(2-трифторметил-фенокси)-пиперидин-1-ил]-пиридин-4-иламино}фенил)фенил-метанон |
| B55 | | Этиловый эфир 1-[6-(4-циано-фениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой |

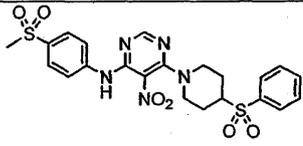
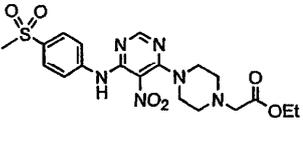
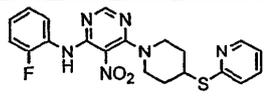
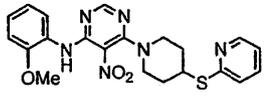
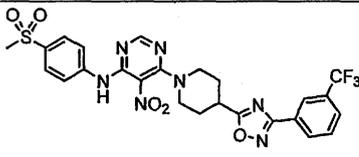
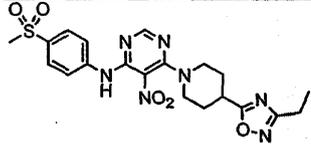
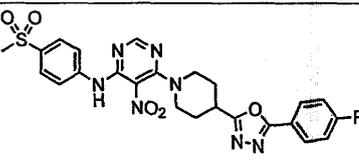
| | | |
|-----|--|---|
| | | кислоты |
| B56 | | Этиловый эфир 1-[6-(3,5-диметокси-фениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B57 | | Этиловый эфир 1-[6-(4-втор-бутил-фениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B58 | | Этиловый эфир 1-[6-(4-гептил-фениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B59 | | Этиловый эфир 2'-(4-бензоил-фениламино)-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-4-карбоновой кислоты |
| B60 | | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(3,4,5-триметокси-фениламино)пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B61 | | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-пентил-фениламино)-пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B62 | | Этиловый эфир 1-[6-[4-(3-карбоксо-пропил)фениламино]-5-нитропиримидин-4-ил]- |

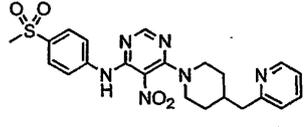
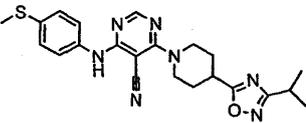
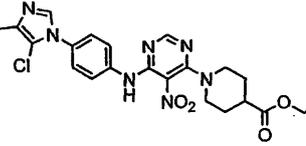
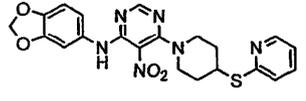
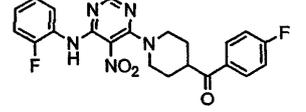
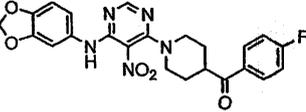
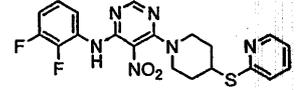
| | | |
|-----|--|---|
| | | пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B63 | | Этиловый эфир 1-{6-[4-(циано-фенил-метил) фениламино]-5-нитропиримидин-4-ил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B64 | | Этиловый эфир 1-[6-(4-циклогексил-фениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B65 | | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-[1,2,4] триазол-1-ил-фениламино) пиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B66 | | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметансульфонил-фениламино) пиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B67 | | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-[1,2,3] тиадиазол-4-ил-фениламино) пиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B68 | | [6-(4-Этоксиметил-пиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-ил]-(4-метансульфонил-фенил) амин |

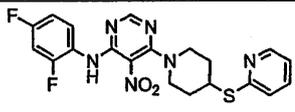
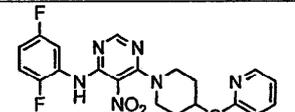
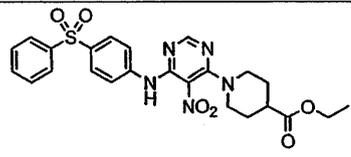
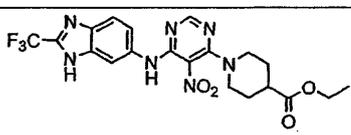
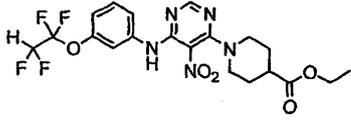
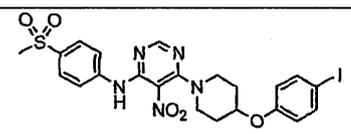
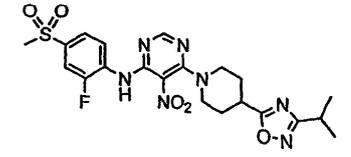
| | | |
|-----|---|--|
| B69 |  | [5-Нитро-6-(4-пропил-пиперидин-1-ил) - пириимидин-4-ил] - (4-[1,2,4] триазол-1-ил-фенил) амин |
| B70 |  | {5-Нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил) - пиперидин-1-ил] - пириимидин-4-ил} - (4-[1,2,4] триазол-1-ил-фенил) амин |
| B71 |  | (2-Фтор-фенил) - {6-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил) - пиперидин-1-ил] - 5-нитропириимидин-4-ил} - амин |
| B72 |  | (4-Метансульфонил-фенил) - {6-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил) - пиперидин-1-ил] - 5-нитропириимидин-4-ил} - амин |
| B73 |  | {6-[4-(3-Метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил) пиперидин-1-ил] - 5-нитропириимидин-4-ил} - (4-[1,2,4] триазол-1-ил-фенил) амин |
| B74 |  | Этиловый эфир 1-{5-нитро-6-[4-(4-трифторметил-фенокси) фениламино] - пириимидин-4-ил} - пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B75 |  | {6-[4-(3-Этил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил) - пиперидин-1-ил] - 5-нитропириимидин-4-ил} - (2- |

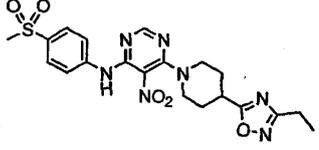
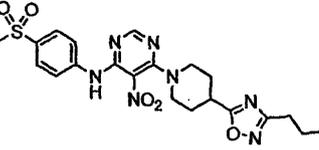
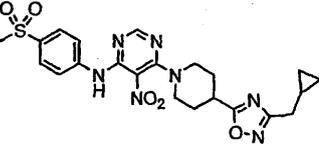
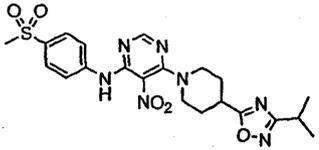
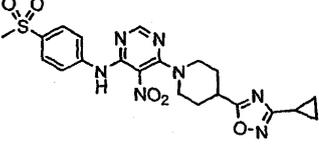
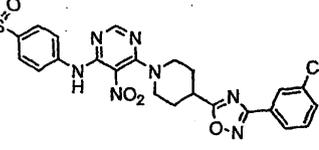
| | | |
|-----|---|---|
| | | фтор-фенил) амин |
| B76 |  | { 6-[4-(2-Метокси-фенилсульфанил) - пиперидин-1-ил] -5-нитропиримидин-4-ил} - (4-[1,2,4] триазол-1-ил-фенил) амин |
| B77 |  | (4-Метансульфонил-фенил) - {5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил) -пиперидин-1-ил] -пиримидин-4-ил} -амин |
| B78 |  | (3-Метокси-фенил) - {5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил) -пиперидин-1-ил] -пиримидин-4-ил} -амин |
| B79 |  | Бензо [1,3] диоксол-5-ил- [5-нитро-6-(4-пропил-пиперидин-1-ил) пиримидин-4-ил] -амин |
| B80 |  | (4-Фтор-фенил) - {1-[5-нитро-6-(4-[1,2,4] триазол-1-ил-фениламино) пиримидин-4-ил] пиперидин-4-ил} - метанон |
| B81 |  | [5-Нитро-6-(4-фенилсульфанил-пиперидин-1-ил) пиримидин-4-ил] - (4-[1,2,4] триазол-1-ил-фенил) амин |
| B82 |  | (4-Фтор-фенил) - {1-[6-(2-фтор-фениламино) -5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-ил} - метанон |

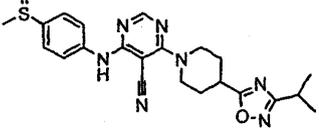
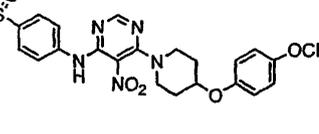
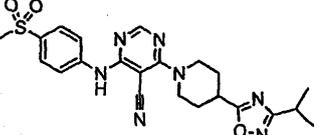
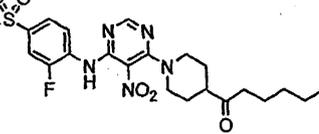
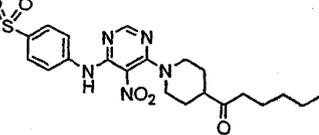
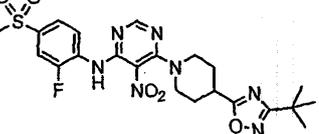
| | | |
|-----|---|--|
| B83 |  | Этиловый эфир 1-[6-(2-метил-5-фенил-2Н-пиразол-3-иламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B84 |  | (4-Метансульфонил-фенил) - [5-нитро-6-(4-фенилсульфанил-пиперидин-1-ил) пиримидин-4-ил] -амин |
| B85 |  | (4-Метансульфонил-фенил) - {5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илокси) пиперидин-1-ил] - пиримидин-4-ил} -амин |
| B86 |  | {6-[4-(4-Фтор-фенокси) - пиперидин-1-ил] -5-нитропиримидин-4-ил} - (4-метансульфонил-фенил) амин |
| B87 |  | (4-Метансульфонил-фенил) - {5-нитро-6-[4-(пиридин-4-илокси) -пиперидин-1-ил] - пиримидин-4-ил} -амин |
| B88 |  | (4-Метансульфонил-фенил) - {5-нитро-6-[4-(пиримидин-2-илокси) -пиперидин-1-ил] -пиримидин-4-ил} -амин |
| B89 |  | (4-Метансульфонил-фенил) - {5-нитро-6-[4-(пиридин-4-илсульфанил) пиперидин-1-ил] -пиримидин-4-ил} -амин |
| B90 |  | (4-Метансульфонил-фенил) - {6-[4-(4-метокси-фенилсульфанил) пиперидин-1-ил] -5-нитропиримидин-4-ил} -амин |

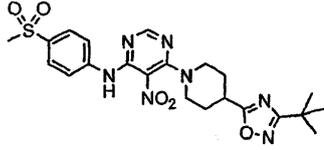
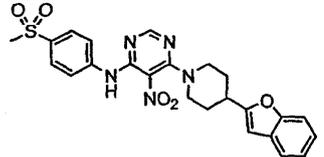
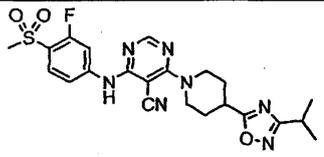
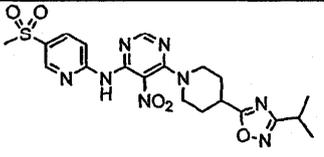
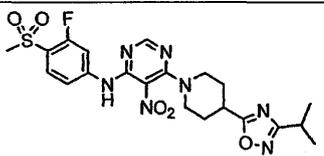
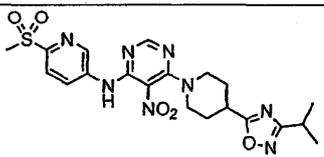
| | | |
|-----|---|--|
| B91 |  | [6-(4-Бензолсульфонил-пиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-ил]-(4-метансульфонил-фенил) амин |
| B92 |  | Этиловый эфир {4-[6-(4-метансульфонил-фениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-уксусной кислоты |
| B93 |  | (2-Фтор-фенил) - {5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)-пиперидин-1-ил]-пиримидин-4-ил}-амин |
| B94 |  | (2-Метокси-фенил) - {5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)-пиперидин-1-ил]-пиримидин-4-ил}-амин |
| B95 |  | (4-Метансульфонил-фенил) - (5-нитро-6-[4-[3-(3-трифторметил-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил]-пиримидин-4-ил) амин |
| B96 |  | {6-[4-(3-Этил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-{4-метансульфонил-фенил) амин |
| B97 |  | (6-{4-[5-(4-Фтор-фенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-5-нитропиримидин-4-ил)-(4-метансульфонил-фенил) амин |

| | | |
|------|---|--|
| B98 |  | (4-Метансульфонил-фенил) - [5-нитро-6-(4-пиперидин-2-илметил-пиперидин-1-ил) пириимидин-4-ил] -амин |
| B99 |  | 4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-6-(4-метилсульфанил-фениламино) пириимидин-5-карбонитрил |
| B100 |  | Этиловый эфир 1-{6-[4-(4,5-дихлор-имидазол-1-ил)фениламино]-5-нитропириимидин-4-ил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B101 |  | Бензо [1,3] диоксол-5-ил-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)-пиперидин-1-ил]-пириимидин-4-ил}-амин |
| B102 |  | (4-Фтор-фенил) -{1-[6-(2-фтор-фениламино)-5-нитропириимидин-4-ил] пиперидин-4-ил}-метанон |
| B103 |  | {1-[6-(Бензо [1,3] диоксол-5-иламино)-5-нитропириимидин-4-ил] пиперидин-4-ил}- (4-фтор-фенил) -метанон |
| B104 |  | (2,3-Дифтор-фенил) -{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)-пиперидин-1-ил]-пириимидин-4-ил}-амин |

| | | |
|------|---|--|
| B105 |  | (2,4-Дифтор-фенил) - {5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)-пиперидин-1-ил]-пиримидин-4-ил}-амин |
| B106 |  | (2,5-Дифтор-фенил) - {5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)-пиперидин-1-ил]-пиримидин-4-ил}-амин |
| B107 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-бензолсульфонил-фениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B108 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(2-трифторметил-3Н-бензоимидазол-5-иламино)-пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B109 |  | Этиловый эфир 1-{5-нитро-6-[3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фениламино]-пиримидин-4-ил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| B110 |  | {6-[4-(4-Иод-фенокси)-пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонил-фенил) амин |
| B111 |  | (2-Фтор-4-метансульфонил-фенил) - {6-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-амин |

| | | |
|------|---|---|
| B112 |  | {6-[4-(3-Этил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(2-фтор-4-метансульфонил-фенил) амин |
| B113 |  | (4-метансульфонил-фенил)-{5-нитро-6-[4-(3-пропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-пиримидин-4-ил}-амин |
| B114 |  | {6-[4-(3-Циклопропилметил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонил-фенил) амин |
| B115 |  | {6-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонил-фенил) амин |
| B116 |  | {6-[4-(3-Циклопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонил-фенил) амин |
| B117 |  | (4-Метансульфонил-фенил)-{5-нитро-6-[4-[3-(3-трифторметил-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил]-пиримидин-4-ил} амин |

| | | |
|-------|---|---|
| B118' |  | 4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфинил-фениламино)пиримидин-5-карбонитрил |
| B119 |  | (4-Метансульфонил-фенил)-{5-нитро-6-[4-(4-трифторметокси-фенокси)-пиперидин-1-ил]-пиримидин-4-ил}-амин |
| B120 |  | 4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонил-фениламино)пиримидин-5-карбонитрил |
| B121 |  | 1-{1-[6-(2-Фтор-4-метансульфонил-фениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]-пиперидин-4-ил}-гексан-1-он |
| B122 |  | 1-{1-[6-(4-Метансульфонил-фениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}-гексан-1-он |
| B123 |  | {6-[4-(3-трет-Бутил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил)-(2-фтор-4-метансульфонил-фенил) амин |

| | | |
|------|---|--|
| B124 |  | { 6-[4-(3-трет-Бутил- [1,2,4] оксадиазол-5-ил) - пиперидин-1-ил] -5- нитропиримидин-4-ил} - (4- метансульфонил-фенил) амин |
| B125 |  | [6-(4-Бензофуран-2-ил- пиперидин-1-ил) -5- нитропиримидин-4-ил] - (4- метансульфонил-фенил) амин |
| B126 |  | 4-(3-Фтор-4- метансульфонил- фениламино) -6-[4-(3- изопропил- [1,2,4] оксадиазол-5-ил) - пиперидин-1-ил] - пиримидин-5-карбонитрил |
| B127 |  | { 6-[4-(3-Изопропил- [1,2,4] оксадиазол-5-ил) - пиперидин-1-ил] -5- нитропиримидин-4-ил} - (5- метансульфонил-пиридин-2- ил) -амин |
| B128 |  | (3-Фтор-4-метансульфонил- фенил) - { 6-[4-(3- изопропил- [1,2,4] оксадиазол-5-ил) - пиперидин-1-ил] -5- нитропиримидин-4-ил} -амин |
| B129 |  | { 6-[4-(3-Изопропил- [1,2,4] оксадиазол-5-ил) - пиперидин-1-ил] -5- нитропиримидин-4-ил} - (6- метансульфонил-пиридин-3- ил) -амин |

| | | |
|------|--|---|
| B130 | | 4-(2,3-Дифтор-фениламино)-6-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-пиримидин-5-карбонитрил |
| B131 | | 4-(2,5-Дифтор-фениламино)-6-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-пиримидин-5-карбонитрил |
| B132 | | 4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-6-(4-метилсульфанил-фениламино) пиримидин-5-карбонитрил |
| B133 | | 4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонил-фениламино) пиримидин-5-карбонитрил |
| B134 | | 4-(4-Гексаноил-пиперидин-1-ил)-6-(6-метилсульфанил)-пиридин-3-иламино) пиримидин-5-карбонитрил |
| B135 | | 4-(4-Гексаноил-пиперидин-1-ил)-6-(6-метансульфонил-пиридин-3-иламино) пиримидин-5-карбонитрил |

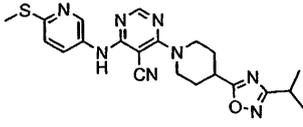
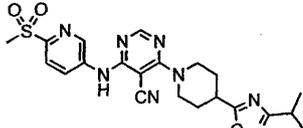
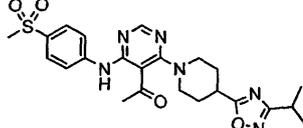
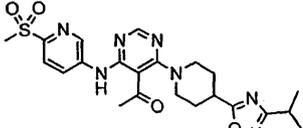
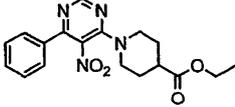
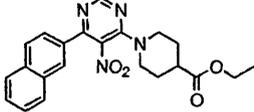
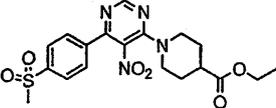
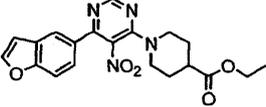
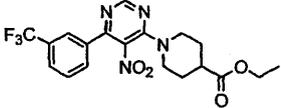
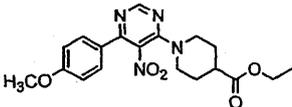
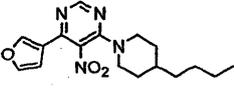
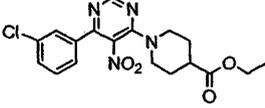
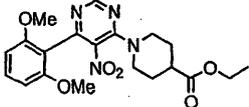
| | | |
|------|--|---|
| B136 |  | 4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-6-(6-метилсульфанил-пиридин-3-иламино)пиримидин-5-карбонитрил |
| B137 |  | 4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-6-(6-метансульфонил-пиридин-3-иламино)пиримидин-5-карбонитрил |
| B138 |  | 1-[4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонил-фениламино)-пиримидин-5-ил]-этанон |
| B139 |  | 1-[4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-пиперидин-1-ил]-6-(6-метансульфонил-пиридин-3-иламино)пиримидин-5-ил]-этанон |

Таблица С

| № Соединения | Структурная формула | Химическое наименование |
|--------------|---|---|
| С1 |  | Этиловый эфир 1-(5-нитро-6-фенил-пиримидин-4-ил) - пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| С2 |  | Этиловый эфир 1-(6-нафталин-2-ил-5-нитропиримидин-4-ил) - |
| | | пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| С3 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-метансульфонил-фенил)-5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| С4 |  | Этиловый эфир 1-(6-бензофуран-5-ил-5-нитропиримидин-4-ил) - пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| С5 |  | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(3-трифторметил-фенил) пиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| С6 |  | Этиловый эфир 1-[6-(4-метокси-фенил)-5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| С7 |  | 4-(4-бутил-пиперидин-1-ил) -6-фуран-3-ил-5-нитропиримидин |
| С8 |  | Этиловый эфир 1-[6-(3-хлор-фенил)-5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| С9 |  | Этиловый эфир 1-[6-(2,6-диметокси-фенил)-5-нитропиримидин-4-ил] - пиперидин-4-карбоновой кислоты |

| | | |
|-----|--|---|
| C10 | | Этиловый эфир 1-(6-нафталин-1-ил-5-нитропиримидин-4-ил) - пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| C11 | | Этиловый эфир 1-[6-(4-метилсульфанил-фенил)-5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| C12 | | Этиловый эфир 1-(2',4'-дигидрокси-5-нитро-[4,5']бипиримидинил-6-ил) -пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| C13 | | Этиловый эфир 1-[6-(4-метансульфонил-фенил)-5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| C14 | | Этиловый эфир 1-[6-(3,5-бис-трифторметил-фенил)-5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| C15 | | Этиловый эфир 1-(6-добензотиофен-4-ил-5-нитропиримидин-4-ил) - пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| C16 | | Этиловый эфир 1-[6-(3,5-диметил-изоксазол-4-ил)-5-нитропиримидин-4-ил] - пиперидин-4-карбоновой кислоты |

| | | |
|-----|--|--|
| C17 | | Этиловый эфир 1-(5-нитро-6-тиофен-2-ил-пиримидин-4-ил) пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| C18 | | Этиловый эфир 1-[6-(3,5-дихлор-фенил)-5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| C19 | | Этиловый эфир 1-(6-дibenзофуран-4-ил-5-нитропиримидин-4-ил) пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| C20 | | Этиловый эфир 1-[6-(3,5-диметил-фенил)-5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| C21 | | Этиловый эфир 1-[6-(4-ацетил-фенил)-5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| C22 | | Этиловый эфир 1-[6-(4-этансульфонил-фенил)-5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| C23 | | Этиловый эфир 1-[6-(2-Фтор-бифенил-4-ил)-5-нитропиримидин-4-ил] пиперидин-4-карбоновой кислоты |

| | | |
|-----|--|--|
| C24 | | Этиловый эфир 1-[6-(3-метансульфонил-фенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| C25 | | Этиловый эфир 1-{6-[4-(2-карбокси-этил)фенил]-5-нитропиримидин-4-ил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| C26 | | Метилловый эфир 1-{6-[4-(2-метоксикарбонил-этил)фенил]-5-нитропиримидин-4-ил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| C27 | | Этиловый эфир 1-{6-[4-(2-метоксикарбонил-этил)-фенил]-5-нитропиримидин-4-ил}-пиперидин-4-карбоновой кислоты |

Таблица D

| № Соединения | Структурная формула | Химическое наименование |
|--------------|---------------------|---|
| D1 | | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(2-трифторметил-фенилэтинил)пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| D2 | | Этиловый эфир 1-(5-нитро-6-фенилэтинил-пиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты |

| | | |
|----|--|---|
| D3 | | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметил-фенилэтинил)пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| D4 | | Этиловый эфир 1-(5-нитро-6-м-толилэтинил-пиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| D5 | | Этиловый эфир 1-[6-(2-фтор-фенилэтинил)-5-нитропиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |
| D6 | | Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(3-трифторметил-фенилэтинил)пиримидин-4-ил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты |

Таблица Е

| № Соединения | Структурная формула | Химическое наименование |
|--------------|---------------------|---|
| E1 | | 5-Нитро-4-(5-фенил-[1,3,4]оксадиазол-2-илсульфанил)-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]-пиримидин |

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления соединений, описанных здесь, и фармацевтически приемлемый носитель.

В дополнение к этому, соединение формулы (Ia) охватывает все его фармацевтически приемлемые сольваты, в частности гидраты. Настоящее изобретение также охватывает диастереомеры, а также оптические изомеры, например, смеси энантиомеров, включая рацемические смеси, а также индивидуальные энантиомеры и диастереомеры, которые возникают вследствие структурной асимметрии определенных соединений формулы (Ia). Разделение индивидуальных изомеров или селективный синтез индивидуальных изомеров осуществляется посредством применения различных способов, которые хорошо известны специалистам в данной области.

Показания.

В дополнение к указанным выше преимущественным использованиям для соединений по настоящему изобретению, описанных здесь, соединения по настоящему изобретению являются пригодными для использования при профилактике или лечении дополнительных заболеваний. Без ограничения, они включают в себя следующие.

Наиболее значительными патологиями при диабете типа II являются ослабление сигналов инсулина в его целевых тканях ("нечувствительность к инсулину") и отказ производящих инсулин клеток поджелудочной железы при секреции достаточного уровня инсулина в ответ на гипергликемический сигнал. Современная терапия для лечения последнего включает в себя запуск ингибиторов АТФ-чувствительного калиевого канала (3-клеток для высвобождения эндогенных запасов инсулина или введение экзогенного инсулина. Ни один из этих способов не достигает нормализации уровней глюкозы в крови, и оба они содержат риск индуцирования гипогликемии. По этим причинам имеется интенсивный интерес к разработке фармацевтических средств, которые функционируют глюкозависимым образом, т.е. усилителей сигнала глюкозы. Физиологические сигнальные системы, которые функционируют таким образом, хорошо известны и включают в себя желудочно-кишечные пептиды GLP1, GIP и PACAP. Эти

гормоны действуют посредством их распознающего рецептора, связанного с G-белком, стимулируя производство цАМФ в β -клетках поджелудочной железы. Увеличение уровня цАМФ, видимо, не приводит к стимуляции высвобождения инсулина в течение основного или препрандиального состояния. Однако, ряд биохимических мишеней сигналов цАМФ, включая АТФ-чувствительный калиевый канал, управляемые электрическим потенциалом калиевые каналы и экзоцитотические механизмы, модифицируются таким образом, что реакция секреции инсулина на постпрандиальный сахарный удар заметно увеличивается. Соответственно, агонисты новых, функционирующих сходным образом, GPCR β -клеток, включая RUP3, также стимулировали бы высвобождение эндогенного инсулина и, как следствие этого, способствовали нормогликемии при диабете типа II.

Установлено также, что повышение уровня цАМФ, например, в результате стимулирования GLP1, способствует пролиферации Р-клеток, ингибирует гибель β -клеток и, таким образом, улучшает массу островков. Это положительное воздействие на массу β -клеток, как ожидается, будет давать преимущество как при диабете типа II, когда вырабатывается недостаточное количество инсулина, так и при диабете типа I, когда β -клетки разрушаются из-за несоответствующей аутоиммунной реакции.

Также хорошо известно, что метаболические заболевания оказывают отрицательное воздействие на другие физиологические системы. Таким образом, часто имеется совместное развитие множества болезненных состояний (например, диабета типа I, диабета типа II, нарушенной толерантности к глюкозе, нечувствительности к инсулину, гипергликемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, дислипидемии, ожирения или сердечно-сосудистого заболевания при "синдроме X") или вторичных заболеваний, которые четко возникают вслед за диабетом (например, заболевание почек, периферическая нейропатия). Таким образом, ожидается, что эффективное лечение диабетического состояния будет, в свою очередь, приносить преимущества при таких взаимосвязанных болезненных состояниях.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя способ для профилактики или лечения расстройств метаболизма или его осложнений у пациента, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления расстройства метаболизма или его осложнения представляют собой диабет типа I, типа II, нарушенную толерантность к глюкозе, нечувствительность к инсулину, гипергликемию, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, дислипидемию, синдром X или метаболический синдром. В некоторых вариантах осуществления расстройство метаболизма представляет собой диабет типа II. В некоторых вариантах осуществления расстройство метаболизма представляет собой гипергликемию. В некоторых вариантах осуществления расстройство метаболизма представляет собой гиперлипидемию. В некоторых вариантах осуществления расстройство метаболизма представляет собой гипертриглицеридемию. В некоторых вариантах осуществления расстройство метаболизма представляет собой диабет типа I. В некоторых вариантах осуществления расстройство метаболизма представляет собой дислипидемию. В некоторых вариантах осуществления расстройство метаболизма представляет собой синдром X. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя способ контроля или уменьшения набора массы у пациента, включающий в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления человек имеет индекс массы тела примерно от 18,5 примерно до 45. В некоторых вариантах осуществления человек имеет индекс массы тела примерно от 25 примерно до 45. В некоторых вариантах осуществления человек имеет индекс массы тела примерно от 30 примерно до 45. В некоторых вариантах осуществления человек имеет индекс массы тела примерно от 35 примерно до 45.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к соединению формулы (Ia), как здесь описано, для использования в способе лечения организма человека или животного с помощью терапии.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя способ модулирования рецептора RUP3, включающий в себя приведение в контакт рецептора с соединением по настоящему изобретению.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя способ модулирования рецептора RUP3 у пациента, включающий в себя приведение в контакт рецептора с соединением по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой агонист. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой обратный агонист.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя способ модулирования рецептора RUP3 у пациента, включающий в себя приведение в контакт рецептора с соединением по настоящему изобретению, где модулирование рецептора RUP3 представляет собой профилактику или лечение расстройства метаболизма и его осложнения. В некоторых вариантах осуществления расстройство метаболизма представляет собой диабет типа I, типа II, нарушенную толерантность к глюкозе, не-

чувствительность к инсулину, гипергликемию, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, дислипидемию, синдром X или метаболический синдром. В некоторых вариантах осуществления расстройство метаболизма представляет собой диабет типа II. В некоторых вариантах осуществления расстройство метаболизма представляет собой гипергликемию. В некоторых вариантах осуществления расстройство метаболизма представляет собой гиперлипидемию. В некоторых вариантах осуществления расстройство метаболизма представляет собой гипертриглицеридемию. В некоторых вариантах осуществления расстройство метаболизма представляет собой диабет типа I. В некоторых вариантах осуществления расстройство метаболизма представляет собой дислипидемию. В некоторых вариантах осуществления расстройство метаболизма представляет собой синдром X. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя способ модулирования рецептора RUP3 у пациента, включающий в себя приведение в контакт рецептора с соединением по настоящему изобретению, где модулирование рецептора RUP3 контролирует или уменьшает набор массы у пациента. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления человек имеет индекс массы тела примерно от 18,5 примерно до 45. В некоторых вариантах осуществления человек имеет индекс массы тела примерно от 25 примерно до 45. В некоторых вариантах осуществления человек имеет индекс массы тела примерно от 30 примерно до 45. В некоторых вариантах осуществления человек имеет индекс массы тела примерно от 35 примерно до 45.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя использование соединения по настоящему изобретению для производства медикамента, для использования при профилактике или лечении расстройств метаболизма. В некоторых вариантах осуществления расстройство метаболизма представляет собой диабет типа II, нарушенную толерантность к глюкозе, нечувствительность к инсулину, гипергликемию, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, дислипидемию, синдром X или метаболический синдром.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя использование соединения по настоящему изобретению для производства медикамента, для использования при контроле или уменьшении набора массы у пациента. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления человек имеет индекс массы тела примерно от 18,5 примерно до 45. В некоторых вариантах осуществления человек имеет индекс массы тела примерно от 25 примерно до 45. В некоторых вариантах осуществления человек имеет индекс массы тела примерно от 30 примерно до 45. В некоторых вариантах осуществления человек имеет индекс массы тела примерно от 35 примерно до 45.

Соединения по настоящему изобретению идентифицируются как агонист или обратный агонист с использованием способов, известных специалистам в данной области, таких как анализ, как описано в примере 1. Соответственно, репрезентативные примеры соединений настоящего изобретения, которые являются агонистами, включают в себя следующие соединения:

[6-(4-бензолсульфонилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-ил]-(4-метансульфонилфенил)амин;
этиловый эфир {4-[6-(4-метансульфонилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-уксусной кислоты;
(2-фторфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин;
этиловый эфир 1-[6-(4-имидазол-1-илфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
{6-[4-(4-фторфенокси)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амин;
{6-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амин;
{6-[4-(3-циклопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амин;
(4-метансульфонилфенил)-(5-нитро-6-{4-[3-(3-трифторметилфенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амин;
{6-[4-(3-этил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(2-фторфенил)амин;
(2-фтор-4-метансульфонилфенил)-{6-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}амин;
{6-[4-(3-этил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)амин;
(4-метансульфонилфенил)-{5-нитро-6-[4-(3-пропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин;

{6-[4-(3-циклопропилметил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амин;
 (4-метансульфонилфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-4-илокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин;
 (4-метансульфонилфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиримидин-2-илокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин;
 этиловый эфир 1-[6-(4-карбамоилметилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-{6-[4-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 4'-[4-(2-метоксикарбонилацетил)фенокси]-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-карбоновой кислоты;
 {6-[4-(2-метоксифенилсульфанил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенил)амин;
 этиловый эфир 4'-(2-амино-4-этансульфонилфенокси)-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 4'-(4-имидазол-1-илфенокси)-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-карбоновой кислоты;
 (4-метокси-2-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-илокси}-фенил)фенилметанон;
 4-{4-[6-(4-циклопропилметоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}бутан-2-он;
 4-{4-[5-нитро-6-(4-пропоксиметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фенил}бутан-2-он;
 4-{4-[6-(4-бутоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}бутан-2-он;
 4-{4-[6-(4-изобутоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}бутан-2-он;
 {1-[6-(бензо[1,3]диоксол-5-иламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}-(4-фторфенил)-метанон;
 (2,3-дифторфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин;
 (2,4-дифторфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин;
 этиловый эфир 1-{2-нитро-3-[4-(3-оксобутил)фенокси]фенил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(4-ацетилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 3'-нитро-2'-[4-(3-оксобутил)фенокси]-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-4-карбоновой кислоты;
 4-(4-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-илокси}фенил)бутан-2-он;
 4-(4-{5-нитро-6-[4-(2-трифторметилфенокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-илокси}фенил)бутан-2-он;
 4-(4-{6-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-илокси}фенил)бутан-2-он;
 4-(2,4-дифторфенокси)-5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин;
 4-(4-{6-[4-(4-фторбензоил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-илокси}фенил)бутан-2-он;
 4-(4-метансульфонилфенокси)-5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)циклогексил]пиримидин;
 4-(4-метансульфонилфенокси)-5-нитро-6-[4-(пиридин-4-илсульфанил)циклогексил]пиримидин;
 4-(4-метансульфонилфенокси)-5-нитро-6-(4-фенилсульфанилциклогексил)пиримидин;
 этиловый эфир 1-{6-[(бензо[1,3]диоксол-5-илметил)амино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-{6-[4-(1,1-диоксо-1λ⁶-тиоморфолин-4-илметил)фениламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(4-метансульфонилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(4-диметилсульфамоилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(3-метоксифениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(2-метоксифениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(4-метансульфонилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-{6-[4-(2-метоксикарбонилацетил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(2-амино-4-этансульфонилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(2,5-диметоксифениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(4-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-иламино}фенил)-фенилметанон;

этиловый эфир 1-[6-(4-циклогексилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-[1,2,4]триазол-1-илфениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметансульфонилфениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-илфениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

[6-(4-этоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-ил]-(4-метансульфонилфенил)амин;

[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенил)амин;

{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенил)амин;

(2-фторфенил)-{6-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}амин;

(4-метансульфонилфенил)-{6-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}амин;

{6-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенил)амин;

(4-метансульфонилфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин;

(3-метоксифенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин;

этиловый эфир 1-[6-(бензо[1,3]диоксол-5-иламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(2-фторфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(3-фторфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-иламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-{6-[4-(морфолин-4-сульфонил)фениламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;

бензо[1,3]диоксол-5-ил-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амин;

(4-фторфенил)-{1-[5-нитро-6-(4-[1,2,4]триазол-1-илфениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}метанон;

[5-нитро-6-(4-фенилсульфанилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенил)амин;

(4-фторфенил)-{1-[6-(2-фторфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}метанон;

(4-метансульфонилфенил)-[5-нитро-6-(4-фенилсульфанилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амин;

(4-метансульфонилфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин;

(4-метансульфонилфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-4-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин;

(4-метансульфонилфенил)-{6-[4-(4-метоксифенилсульфанил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}амин;

(2-метоксифенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин;

(4-метансульфонилфенил)-(5-нитро-6-{4-[3-(3-трифторметилфенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амин;

{6-[4-(3-этил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амин;

(6-{4-[5-(4-фторфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-5-нитропиримидин-4-ил)-(4-метансульфонилфенил)амин;

(4-метансульфонилфенил)-[5-нитро-6-(4-пиридин-2-илметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амин;

этиловый эфир 1-{6-[4-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-пропионилфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-илфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-[4-(3-оксобутил)фенокси]-5-(2,2,2-трифторацетиламино)пиримидин-4-

ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(2-бензоил-5-метоксифенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 3'-нитро-4'-[4-(3-оксобутил)фенокси]-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(4-диметилсульфамоилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-{6-[4-(4,5-дихлоримидазол-1-ил)фениламино]-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 бензо[1,3]диоксолан-5-ил-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил} амин;
 (4-фторфенил)-{1-[6-(2-фторфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил} метанол;
 (2,5-дифторфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил} амин;
 этиловый эфир 1-{5-нитро-6-[4-(3-оксобутил)фенокси]пиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонилфенокси)-пиримидин-5-карбонитрил;
 5-[1,3]диоксолан-2-ил-4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонилфенокси)пиримидин;
 4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонилфенокси)-пиримидин-5-карбальдегид;
 5-[1,3]диоксолан-2-ил-4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-илфенокси)пиримидин;
 4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-илфенокси)пиримидин-5-карбальдегид;
 4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-илфенокси)пиримидин-5-карбоновая кислота;
 [4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-илфенокси)пиримидин-5-ил]метанол;
 [4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-илфенокси)пиримидин-5-илметил]диметиламин;
 4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метилсульфанилфениламино)-пиримидин-5-карбонитрил;
 4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфинилфениламино)-пиримидин-5-карбонитрил;
 (4-метансульфонилфенил)-{5-нитро-6-[4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил} амин;
 4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонилфениламино)-пиримидин-5-карбонитрил;
 1-{1-[6-(2-фтор-4-метансульфонилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил} гексан-1-он;
 1-{1-[6-(4-метансульфонилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил} гексан-1-он;
 {6-[4-(3-трет-бутил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)амин;
 {6-[4-(3-трет-бутил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амин;
 [6-(4-бензофуран-2-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил)-(4-метансульфонилфенил)амин и
 5-нитро-4-(5-фенил-[1,3,4]оксадиазол-2-илсульфанил)-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин.

Репрезентативные примеры соединений по настоящему изобретению, которые являются обратными агонистами, включают в себя следующие соединения:

этиловый эфир 1-{6-[4-(2-карбокситил)фенил]-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 метиловый эфир 1-{6-[4-(2-метоксикарбонилэтил)фенил]-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-{6-[4-(2-метоксикарбонилэтил)фенил]-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(2-трифторметилфенилэтинил)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-(5-нитро-6-фенилэтинилпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметилфенилэтинил)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-(5-нитро-6-м-толилэтинилпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(бензо[1,2,5]оксадиазол-5-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 метиловый эфир 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 2,6-диметил-4-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]морфолин;
 этиловый эфир 1-{6-[4-(5-гидрокси-пиримидин-2-ил)феноксид]-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-сульфофеноксид)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(4'-метоксибифенил-4-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин;
 этиловый эфир 1-{5-нитро-6-[4-(4-оксоциклогексил)феноксид]пиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-{6-[4-(2-гидроксиэтил)феноксид]-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-3-карбоновой кислоты;
 этиламид 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(2-метил-5-фенил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 4-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-пиперидин-1-илпиримидин;
 этиловый эфир 1-[5-ацетиламино-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[5-диацетиламино-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновая кислота;
 этиловый эфир 1-{5-нитро-6-[2-(2-трифторметилфенил)этоксид]пиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-{5-нитро-6-[2-(3-трифторметилфенил)этоксид]пиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[5-ди(метансульфонил)амино-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(3-трифторметилфеноксид)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[5-метил-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(2-трифторметилфеноксид)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметилфеноксид)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(4-фторфеноксид)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(2,5-диметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(2-оксобензо[1,3]оксатиол-6-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(9Н-карбазол-2-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(9-оксо-9Н-флуорен-2-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-{5-амино-6-[4-(3-оксобутил)феноксид]пиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-{5-амино-6-[4-(гидроксибензил)феноксид]пиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(6-хлорпиперидин-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(бензо[1,3]диоксол-5-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(4-бензилокси фенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(4-бромфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(4-хлорфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(4-карбамоилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-{6-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(4-бензоилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-{6-[4-(4-гидроксибензолсульфонил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[5-амино-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-(2,2,2-трифтор-ацетиламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-[2-амино-5-формил-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-иловый эфир пропионовой кислоты;

этиловый эфир 4-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(4'-цианофенил-4-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

{4-[6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил} фенилметанон;

метиловый эфир 3-{4-[6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}-3-оксопропионовой кислоты;

2-[6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]-5-этансульфонилфениламин;

4-(4-циклопентилфенокси)-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин;

этиловый эфир 1-[6-(2,6-дихлор-4-метансульфонилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-{6-[4-(4-хлорбензоил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-{6-[4-(4-гидроксибензоил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(4-цианометилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(4-{6-[4-(2-метансульфонилэтил)пиперазин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-илокси} фенил)-фенилметанон;

4-(4-{6-[4-(2-метансульфонилэтил)пиперазин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-илокси} фенил)бутан-2-он;

метиловый эфир 3-(4-{6-[4-(2-метансульфонилэтил)пиперазин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-илокси} фенил)-3-оксопропионовой кислоты;

4-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин;

4-(4-бромпиперидин-1-ил)-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин;

4-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин;

этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(2-трифторметилбензилокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(3-трифторметилбензилокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметилбензилокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[5-бром-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

амид 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(2-оксо-2Н-хромен-6-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(3-морфолин-4-илфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметилсульфанилфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметокси фенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой

кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(4-бензоилфенокси)-5-(2,2,2-трифторацетиламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

{4-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фенил} фенилметанон;

{4-метокси-2-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фенил} фенилметанон;

4-{4-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фенил} бутан-2-он;

5-нитро-4-(4-пропилпиперидин-1-ил)-6-(4-[1,2,3]гиадиазол-4-илфенокси)пиримидин;

метилвый эфир 3-{4-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фенил}-3-оксопропионовой кислоты;

5-этансульфонил-2-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фениламин;

бензо[1,3]диоксол-5-ил-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амин;

этиловый эфир 1-[6-(4-дифторметоксибензилокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(3-этинилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(4-хлор-2-фторфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(2,4-дифторфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(4-бром-2-фторфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

4-(3-этинилфенокси)-5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин;

4-(4-хлор-2-фторфенокси)-5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин;

4-(2,4-дифторфенокси)-5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин;

этиловый эфир 1-[6-(3-дифторметоксибензилокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

4-[4-(4-метилбензил)пиперидин-1-ил]-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин;

4-(3-метансульфонилпирролидин-1-ил)-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин;

4-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-[4-(2-трифторметилфенокси)-пиперидин-1-ил]пиримидин;

4-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)-пиперидин-1-ил]пиримидин;

этиловый эфир 1-[6-(4-циклопентилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-пиррол-1-илфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 4'-(4-бензоилфенокси)-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-карбоновой кислоты;

4-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-(4-трифторметилпиперидин-1-ил)пиримидин;

4-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-(4-фенилсульфанилпиперидин-1-ил)пиримидин;

4-(4-бром-2-фторфенокси)-5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин;

4-[4-(3'-нитро-4-пропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-2'-илокси)фенил]-бутан-2-он;

этиловый эфир 2'-(4-бензоилфенокси)-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-4-карбоновой кислоты;

(5-нитро-6-пиперидин-1-илпиримидин-4-ил)-(3-трифторметилбензил)амин;

этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(2-трифторметилбензиламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметилбензиламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(3-трифторметилбензиламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(5-нитро-6-пиперидин-1-илпиримидин-4-ил)-(2-трифторметилбензил)амин;

[4-(3'-нитро-4-пропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-2'-илокси)фенил]фенилметанон;

(4-{6-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-илокси} фенил)-фенилметанон;

этиловый эфир 1-{6-[4-(4-фторбензоил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(4-фторфенил)-{4-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фенил} метанон;

4-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-

илокси)-5-нитропиримидин;
 4-(4-метоксиметилпиперидин-1-ил)-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин;
 4-{4-[6-(4-метоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}бутан-2-он;
 этиловый эфир 1-{5-нитро-6-[3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фениламино]пиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-(5-нитро-6-фенилпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-(6-нафталин-2-ил-5-нитропиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 4-[4-(2-метоксиэтил)пиперидин-1-ил]-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин;
 4-{4-[6-(4-этоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}бутан-2-он;
 4-[4-(3'-нитро-4-пропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4'-илокси)фенил]бутан-2-он;
 3'-нитро-4-пропил-4'-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенокси)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил;
 этиловый эфир 1-[3-(4-бензоилфенокси)-2-нитрофенил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 {4-[6-(4-этоксипиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}-(4-фторфенил)метанон;
 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ол;
 2-{1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}этанол;
 3-{1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}-пропионовая кислота;
 (1-{6-[4-(4-фторбензоил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-ил)-(4-фторфенил)-метанон;
 этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметилсульфанилфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(3,4,5-триметоксибензиламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 (5-нитро-6-пиперидин-1-илпиримидин-4-ил)-(4-трифторметилбензил)амин;
 этиловый эфир 1-[5-амино-6-(3-трифторметилбензиламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[5-амино-6-(4-трифторметилбензиламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(4-бром-фениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметилфениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(метилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметоксифениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(4-фторфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-{6-[(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)амино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-{6-[(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-илметил)амино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-{6-[(2,3-дигидробензофуран-5-илметил)амино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-{6-[(6-фтор-4Н-бензо[1,3]диоксин-8-илметил)амино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-4-иламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-5-иламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(1,1-диоксо-1Н-1λ⁶-бензо[b]тиофен-6-иламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-{6-[(фуран-3-илметил)амино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-{6-[2-(4-метоксифенокси)этиламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-{6-[2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)этиламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 (3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-

ил]амин;
 (3-фторфенил)-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амин;
 (3-метоксифенил)-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амин;
 этиловый эфир 1-{6-[(3-фторфенил)метиламино]-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(4-бензоилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(3,5-бис-трифторметилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(3,5-диметоксибензиламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(4-гептилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 2'-(4-бензоилфениламино)-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(3,4,5-триметоксифениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-пентилфениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-{6-[4-(3-карбоксыпропил)фениламино]-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 [5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-(3,4,5-триметоксибензил)амин;
 (3,5-диметоксибензил)-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амин;
 (4-{5-нитро-6-[4-(2-трифторметилфенокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-иламино}фенил)фенилметанон;
 этиловый эфир 1-[6-(3,5-дифторфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(3,5-дихлорфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(2-бром-4-трифторметоксифениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-{6-[(2-фторфенил)метиламино]-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(этилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-{6-[(4-хлорфенил)метиламино]-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(4-дифторметилбензиламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(4-цианофениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(3,5-диметоксифениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(4-втор-бутилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-{6-[4-(цианофенилметил)фениламино]-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-{5-нитро-6-[4-(4-трифторметилфенокси)фениламино]пиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(2-метил-5-фенил-2Н-пиразол-3-иламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(4-бензолсульфонилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(2-трифторметил-3Н-бензоимидазол-5-иламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(4-метансульфонилфенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-(6-бензофуран-5-ил-5-нитропиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(3-трифторметилфенил)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этиловый эфир 1-[6-(4-метоксифенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 4-(4-бутилпиперидин-1-ил)-6-фуран-3-ил-5-нитропиримидин;
 этиловый эфир 1-[6-(3-хлорфенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(2,6-диметоксифенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-(6-нафталин-1-ил-5-нитропиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(4-метилсульфанилфенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-(2',4'-дигидрокси-5-нитро-[4,5']бипиримидинил-6-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(4-метансульфонилфенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(3,5-бис-трифторметилфенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-(6-добензотиофен-4-ил-5-нитропиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

4-(2,4-дифторфеноксид)-6-(4-этоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин;

1-{4-[6-(4-метоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}этанол;

4-{4-[2-нитро-3-(4-пропилпиперидин-1-ил)феноксид]фенил}бутан-2-он;

1-{4-[2-нитро-3-(4-пропилпиперидин-1-ил)феноксид]фенил}этанол;

{4-[2-нитро-3-(4-пропилпиперидин-1-ил)феноксид]фенил}фенилметанол;

метилловый эфир 3-{4-[2-нитро-3-(4-пропилпиперидин-1-ил)феноксид]фенил}-3-оксопропионовои кислоты;

(4-фторфенил)-[4-(3'-нитро-4-пропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4'-илокси)фенил]-метанол;

этиловый эфир 1-[6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-(5-нитро-6-тиофен-2-илпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(3,5-дихлорфенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-(6-добензофуран-4-ил-5-нитропиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(3,5-диметилфенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(4-ацетилфенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(4-этансульфонилфенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(2-фторбифенил-4-ил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(3-метансульфонилфенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этиловый эфир 1-[6-(2-фторфенилэтинил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты и

этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(3-трифторметилфенилэтинил)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Фармацевтические композиции

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают в себя способ производства фармацевтической композиции, включающий в себя смешивание по меньшей мере одного соединения в соответствии с любым вариантом осуществления соединения, описанного здесь, и фармацевтически приемлемого носителя.

Соединение по настоящему изобретению может быть приготовлено в виде фармацевтических композиций с использованием технологий, хорошо известных специалистам в данной области. Соответствующие фармацевтически приемлемые носители, кроме тех, которые рассматривались здесь, являются доступными специалистам в данной области; например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition, 1980, Mack Publishing Co., (Oslo et al., eds.), и самую последнюю версию.

Хотя возможно, что для использования при профилактике или лечении соединение по настоящему изобретению может, при альтернативном использовании, вводиться в виде сырого или чистого химиката, предпочтительным является, однако, представлять соединение или активный ингредиент как фармацевтический препарат или композицию, дополнительно содержащую фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение, таким образом, кроме того, предусматривает фармацевтические препараты, содержащие соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или производное вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями для них и/или профилактическими ингредиентами. Носитель (носители) должен быть "приемлемым" в том смысле, что он является совместимым с другими ингредиентами препарата и не является излишне вредным для того, кто его принимает.

Фармацевтические препараты включают в себя препараты, пригодные для перорального, ректаль-

ного, назального, местного (включая буккальное и сублингвальное), вагинального или парентерального (включая внутримышечное, подкожное и внутривенное) введения, или в форме, пригодной для введения посредством вдыхания или дувания.

Соединения по настоящему изобретению, вместе с обычным вспомогательным веществом, носителем, или разбавителем, могут, таким образом, находиться в форме фармацевтических препаратов и их стандартных единичных доз, и в такой форме могут использоваться как твердые продукты, такие как таблетки или заполненные капсулы, или жидкости, такие как растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры, гели или капсулы, заполненные ими, все это для перорального использования, в форме суппозиториев для ректального введения; или в форме стерильных растворов для инъекций, для парентерального (включая подкожное) использования. Такие фармацевтические композиции и их стандартные единичные дозы могут содержать обычные ингредиенты в обычных пропорциях, с дополнительными активными соединениями или действующими началами, или без них, и такие стандартные единичные дозированные формы могут содержать любое пригодное для использования эффективное количество активного ингредиента, совместимое с предполагаемым диапазоном ежедневных доз, которые должны использоваться.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может находиться в форме, например, таблетки, капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическая композиция предпочтительно приготавливается в форме стандартной единичной дозы, содержащей определенное количество активного ингредиента. Примеры таких стандартных единичных доз представляют собой капсулы, таблетки, порошки, гранулы или суспензию, с обычными добавками, такими как лактоза, маннитол, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; со связующими, такими как кристаллическая целлюлоза, производные целлюлозы, смола акации, кукурузный крахмал или желатин; с разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал, картофельный крахмал или натрий карбоксиметилцеллюлоза; и со смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния. Активный ингредиент также может вводиться посредством инъекции, в виде композиции, в которой, например, солевой раствор, декстроза или вода могут использоваться в качестве пригодного для использования фармацевтически приемлемого носителя.

Доза, когда используются соединения формулы (Ia), может изменяться в широких пределах, и, как обычно, и как является известным врачу, должна соответствовать индивидуальным состояниям в каждом индивидуальном случае. Она зависит, например, от природы и тяжести заболевания, которое должно лечиться, от состояния пациента, от используемого соединения, или от того, острое или хроническое болезненное состояние лечится или же осуществляется профилактика, или от того, вводятся ли дополнительные активные соединения, в дополнение к соединениям формулы (Ia). Характерные дозы по настоящему изобретению включают в себя примерно от 0,01 примерно до 1000 мг, примерно от 0,01 примерно до 750 мг, примерно от 0,01 примерно до 500 мг, от 0,01 примерно до 250 мг, от 0,01 примерно до 200 мг, примерно от 0,01 до 150 мг, примерно от 0,01 примерно до 100 мг и примерно от 0,01 примерно до 75 мг. Дробные дозы могут вводиться в течение дня, особенно, когда является необходимым вводить относительно большие количества, например 2, 3 или 4 дозы. Если это приемлемо, в зависимости от индивидуального поведения, и приемлемо для врача или медицинского работника, работающего с пациентом, может быть необходимым отклонение от дневной дозы в сторону больших или меньших доз.

Количество активного ингредиента или активной соли, или его производного, необходимое для использования при лечении, будет изменяться не только вместе с конкретной выбранной солью, но также и вместе со способом введения, природой состояния, которое лечится, и с возрастом и состоянием пациента, и, в конце концов, определяется лечащим врачом или клиницистом. Как правило, специалист в данной области понимает, как экстраполировать данные, полученные *in vivo* в модельной системе, как правило, на животной модели, на другого, например на человека. Как правило, животные модели включают в себя, но не ограничиваются этим, модели грызунов с диабетом, как описано в примере 6 ниже (о других животных моделях сообщается: в Reed and Scribner, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 1, 1999, 75-86). В некоторых обстоятельствах, эти экстраполяции могут основываться только на сравнении массы животной модели с другой, такой как млекопитающее, предпочтительно человек, однако, чаще, эти экстраполяции не просто основываются на массах, но скорее включают в себя разнообразные факторы. Репрезентативные факторы включают в себя тип, возраст, массу, пол, диету и медицинское состояние пациента, тяжесть заболевания, способ введения, фармакологические соображения, такие как активность, эффективность, фармакокинетические и токсикологические профили конкретного используемого соединения, используется ли система доставки лекарственных средств, от того, лечится ли острое или хроническое болезненное состояние или осуществляется профилактика, или от того, вводятся ли другие активные соединения, в дополнение к соединениям формулы (Ia) и в качестве части сочетания лекарственных средств. Режим дозировки для лечения болезненного состояния с помощью соединений и/или композиций по настоящему изобретению выбран в соответствии с различными факторами, как упоминалось выше. Таким образом, реальный используемый режим дозировки может изменяться в широких пределах и, по этой причине, может отличаться от предпочтительного режима дозировки, и специалист в данной области заметит, что дозировка и режим дозировки вне этих типичных пределов может исследоваться и, где это приемлемо, может использоваться в способах по настоящему изобретению.

Желаемую дозу можно удобно представить в виде единичной дозы или в виде разделенных доз,

вводимых через соответствующие интервалы времени, например, в виде двух, трех, четырех или более поддоз в день. Сама поддоза может дополнительно разделяться, например, на ряд отдельных введений, с произвольными промежутками времени между ними. Ежедневная доза может разделяться, особенно, когда вводятся относительно большие количества, по потребности, на несколько, например 2, 3 или 4 отдельных введения. Если это приемлемо, в зависимости от индивидуального поведения, может быть необходимым отклонение от указанной ежедневной дозы в большую или меньшую сторону.

Соединения по настоящему изобретению могут вводиться в виде большого множества пероральных и парентеральных дозированных форм. Для специалиста в данной области является очевидным, что следующие далее дозированные формы могут содержать, в качестве активного компонента, либо соединение по настоящему изобретению, либо фармацевтически приемлемую соль соединения по настоящему изобретению.

Для приготовления фармацевтических композиций из соединений по настоящему изобретению, выбранный пригодный для использования фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой либо твердый продукт, либо жидкость, либо их смесь. Препараты в твердой форме включают в себя порошки, таблетки, пилюли, капсулы, крахмальные гранулы, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или несколько веществ, которые могут также действовать в качестве разбавителей, ароматизирующих агентов, солюбилизаторов, смазывающих веществ, суспендирующих агентов, связующих, консервантов, разрыхляющих агентов для таблеток или инкапсулирующего материала.

В порошках носитель представляет собой мелкодисперсный твердый продукт, который находится в смеси с мелкодисперсным активным компонентом.

В таблетках активный компонент смешивается с носителем, имеющим необходимую способность к связыванию в соответствующих пропорциях, и компактируется в желаемой форме и размере.

Порошки и таблетки могут содержать различные процентные количества активного соединения. Репрезентативные количества в порошке или таблетке может содержать от 0,5 примерно до 90% активного соединения; однако специалист в данной области знал бы, когда являются необходимыми количества вне этого диапазона. Пригодные для использования носители для порошков и таблеток представляют собой карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, смолу трагаканта, метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, воск с низкой температурой плавления, масло какао и т.п. Термин "препарат" предназначен для включения в него препарата активного соединения с инкапсулирующим материалом, в качестве носителя, обеспечивающего капсулу, в которой активный компонент, с носителями или без, является окруженным носителем, который, таким образом, находится в связи с ним. Подобным же образом включаются крахмальные гранулы и лепешки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, крахмальные гранулы и лепешки могут использоваться в качестве твердых форм, пригодных для перорального введения.

Для приготовления суппозиторий сначала расплавляется воск с низкой температурой плавления, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масла какао, и активный компонент гомогенно диспергируется в нем посредством перемешивания. Затем расплавленную гомогенную смесь выливают в формы удобных размеров, позволяют охладиться и, тем самым, отвердиться.

Препараты, пригодные для вагинального введения, могут быть представлены как pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие, в дополнение к активному ингредиенту, например, носители, которые, как известно в данной области, являются приемлемыми.

Препараты в жидкой форме включают в себя растворы, суспензии и эмульсии, например, растворы в воде или в воде-пропиленгликоле. Например, жидкие препараты для парентеральных инъекций могут приготавливаться как растворы в водном растворе полиэтиленгликоля. Препараты для инъекций, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекции, могут приготавливаться в соответствии с известным опытом, с использованием соответствующих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут использоваться, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. В дополнение к этому, стерильные, нелетучие масла обычно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может использоваться любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. В дополнение к этому, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят использование при приготовлении препаратов для инъекции.

Соединения по настоящему изобретению могут, таким образом, приготавливаться для парентерального введения (например, посредством инъекции, например, инъекции болюсов или непрерывного вливания) и могут быть представлены в форме стандартной единичной дозы в ампулах, предварительно наполненных шприцах, контейнерах для вливания с малым объемом или в контейнерах с множеством доз, с добавлением консерванта. Фармацевтические композиции могут принимать такие формы как суспензии, растворы, или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать агенты для создания препарата, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Альтернатив-

но, активный ингредиент может находиться в форме порошка, полученного посредством асептического выделения стерильного твердого продукта или посредством лиофилизации из раствора, для объединения с соответствующим носителем, например, стерильной, пирогенно чистой водой, перед использованием.

Водные растворы, пригодные для перорального использования, могут быть приготовлены посредством растворения активного компонента в воде и добавления, по желанию, соответствующих красителей, ароматизаторов, стабилизирующих и загущающих агентов.

Водные суспензии, пригодные для перорального использования, могут приготавливаться посредством диспергирования мелкодисперсного активного компонента в воде, вместе с вязким материалом, таким как природные или синтетические декстрины, смолы, метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза или другие хорошо известные суспендирующие агенты.

Также включенными в рассмотрение являются препараты в твердой форме, которые предназначены для преобразования, незадолго до использования, в препараты в жидкой форме для перорального введения. Такие жидкие формы включают в себя растворы, суспензии и эмульсии. Эти препараты могут содержать, в дополнение к активному компоненту, красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, дисперсанты, загустители, солюбилизующие агенты и т.п.

Для местного введения в эпидермис соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде мазей, кремов или лосьонов, или в виде трансдермального пластыря.

Мази и крема могут, например, быть приготовлены с водным или масляным основанием, с добавлением соответствующих загущающих и/или гелеобразующих агентов. Лосьоны могут быть приготовлены с помощью водной или масляной основы и будут, как правило, также содержать один или несколько эмульсифицирующих агентов, стабилизирующих агентов, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов, загущающих агентов или красящих агентов.

Препараты, пригодные для местного введения в ротовую полость, включают в себя лепешки, содержащие активный агент в ароматизированной основе, обычно, в сахарозе и в смоле акации или трагаканта; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и смола акации; и полоскания, содержащие активный ингредиент в соответствующем жидком носителе.

Растворы или суспензии применяются непосредственно в носовой полости с помощью обычных средств, например с помощью капельницы, пипетки или спрея. Препараты могут создаваться в форме одной дозы или множества доз. В последнем случае капельницы или пипетки, это может быть достигнуто путем введения пациенту соответствующего заданного объема раствора или суспензии. В случае спрея этого можно достигнуть, например, посредством дозирующего распылительного насоса.

Введение в респираторный тракт также может быть достигнуто посредством аэрозольного препарата, в котором активный ингредиент предусматривается в упаковке под давлением с соответствующим пропеллентом. Если соединения формулы (Ia) или фармацевтические композиции, содержащие их, вводятся в виде аэрозолей, например, в виде назальных аэрозолей или посредством ингаляции, это может осуществляться, например, с использованием спрея, распылителя, распылителя с насосом, устройства для ингаляции, дозирующего ингалятора или ингалятора с сухим порошком. Фармацевтические формы для введения соединений формулы (Ia) в виде аэрозоля могут быть получены с помощью способов, хорошо известных специалистам в данной области. Для их приготовления, например, растворы или дисперсии соединений формулы (Ia) в воде, смесях вода/спирт или соответствующих солевых растворах могут использоваться с использованием обычных добавок, например бензилового спирта или других соответствующих консервантов, усилителей поглощения, для увеличения биологической доступности, солюбилизаторов, дисперсантов и т.п., и, если это приемлемо, обычные пропелленты включают в себя, например, двуокись углерода, CFC (фторуглеродные соединения), такие как дихлордифторметан, трихлорфторметан или дихлортетрафторэтан; и т.п. Удобно, чтобы аэрозоль мог содержать также поверхностно-активное вещество, такое как лецитин. Доза лекарственного средства может контролироваться с помощью дозирующего клапана.

В препаратах, предназначенных для введения в респираторный тракт, включая интраназальные препараты, соединение, как правило, будет иметь малый размер частиц, например, порядка 10 микрон или менее. Такой размер частиц может быть получен с помощью средств, известных в данной области, например, посредством микронизации. Если это желательно, могут использоваться препараты, адаптированные для получения замедленного высвобождения активного ингредиента.

Альтернативно, активные ингредиенты могут быть предусмотрены в форме сухого порошка, например смеси порошка соединения и соответствующего порошка основы, такой как лактоза, крахмал, производные крахмала, такая как гидроксипропилметилцеллюлоза, и поливинилпирролидон (PVP). Удобно, чтобы порошкообразный носитель образовывал гель в назальной полости. Порошкообразная композиция может быть представлена в форме стандартной единичной дозы, например в капсулах или картриджах, например из желатина, или в блистерных упаковках, из которых порошок может вводиться посредством ингалятора.

Фармацевтические препараты предпочтительно находятся в стандартных единичных дозированных формах. В такой форме препарат подразделяется на стандартные единичные дозы, содержащие соответ-

ствующие количества активного компонента. Форма стандартной единичной дозы может представлять собой упакованный препарат, упаковка содержит разделенные количества препарата, такие как упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Также, форма стандартной единичной дозировки может представлять собой капсулу, таблетку, крахмальные гранулы или лепешку, саму по себе, или она может представлять собой соответствующее количество любых из них в упакованной форме.

Таблетки или капсулы для перорального введения и жидкости для внутривенного введения являются предпочтительными композициями.

Термин "пролекарство" относится к соединениям, которые быстро преобразуются *in vivo*, с получением исходного соединения указанных выше формул, например, посредством гидролиза в крови. Всесторонняя дискуссия приводится в T. Higuchi and V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of A.C.S. Symposium Series, и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обе из них, тем самым, включаются в качестве ссылок.

Сочетанная терапия/профилактика

Хотя соединения по настоящему изобретению могут вводиться в виде единственного активного фармацевтического агента, как описано здесь выше, они могут также использоваться в сочетании с одним или несколькими агентами, принадлежащими к классу лекарственных средств, известных как ингибиторы α -глюкозидазы, ингибиторы альдозаредуктазы, бигуаниды, ингибиторы редуктазы HMG-CoA, ингибиторы синтеза скваленов, фибратные соединения, усилители катаболизма LDL (липопротеинов низкой плотности) и ингибиторы ангиотензинпреобразующего фермента (АСЕ).

Ингибиторы α -глюкозидазы относятся к классу лекарственных средств, которые конкурентно ингибируют пищеварительные ферменты, такие как α -амилаза, мальтаза, α -декстриназа, сахараза и т.п., в поджелудочной железе и/или в тонком кишечнике. Обратимое ингибирование посредством ингибиторов α -глюкозидазы сдерживает, уменьшает или другим образом понижает уровни глюкозы в крови посредством замедления переваривания крахмала и сахаров. Некоторые репрезентативные примеры ингибиторов α -глюкозидазы включают в себя акарбозу, N-(1,3-дигидрокси-2-пропил)валиоламин (общее наименование: воглибоза), миглитол и ингибиторы α -глюкозидазы, известные в данной области.

Класс ингибиторов альдозаредуктазы представляет собой лекарственные средства, которые ингибируют ограничивающий скорость реакции первой стадии фермент на полиольном пути, который предотвращает или приостанавливает диабетические осложнения. При гипергликемическом состоянии диабета, потребление глюкозы по полиольному пути увеличивается, и избыток сорбитола, аккумулируемый внутриклеточно, как следствие, действует в тканях как токсин и, следовательно, вызывает появление осложнений, таких как диабетическая нейропатия, ретинопатия и нефропатия. Примеры ингибиторов альдозаредуктазы включают в себя толурестат; эпалрестат; 3,4-дигидро-2,8-диизопропил-3-тиоксо-2H-1,4-бензоксазин-4-уксусную кислоту; 2,7-дифторспиро(9H-флуорен-9,4'-имидазолидин)-2',5'-дион (общее наименование: имирестат); 3-[(4-бром-2-фторфенил)метил]-7-хлор-3,4-дигидро-2,4-диоксо-1(2H)-хиназолин уксусную кислоту (общее наименование: зенарестат); 6-фтор-2,3-дигидро-2',5'-диоксоспиро[4H-1-бензопиран-4,4'-имидазолидин]-2-карбоксамид (SNK-860); зоплрестат; сорбинил; и 1-[(3-бром-2-бензофуранил)сульфонил]-2,4-имидазолидиндион (M-16209), и ингибиторы альдозаредуктазы, известные в данной области.

Бигуаниды представляют собой класс лекарственных средств, которые стимулируют анаэробный гликолиз, увеличивают чувствительность к инсулину в периферийных тканях, ингибируют поглощение глюкозы из желудочно-кишечного тракта, подавляют глюконеогенез в печени и ингибируют окисление жирных кислот. Примеры бигуанидов включают в себя фенформин, метформин, буформин и бигуаниды, известные в данной области.

Статиновые соединения принадлежат к классу лекарственных средств, которые понижают уровни холестерина в крови посредством ингибирования гидроксиметилглютатил CoA (HMG-CoA) редуктазы. HMG-CoA редуктаза представляет собой фермент, ограничивающий скорость реакции при биосинтезе холестерина. Статин, который ингибирует эту редуктазу, понижает концентрацию LDL в сыворотке посредством регулирования активности рецепторов LDL и является ответственным за удаление LDL из крови. Примеры статиновых соединений включают в себя розувастатин, правастатин и его натриевую соль, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, церивастатин и ингибиторы HMG-CoA редуктазы, известные в данной области.

Ингибиторы синтеза скваленов принадлежат к классу лекарственных средств, которые понижают уровни холестерина в крови посредством ингибирования синтеза сквалена. Примеры ингибиторов синтеза скваленов включают в себя (S)- α -[бис-[(2,2-диметил-1-оксипропокс)метокси]фосфинил]-3-феноксibenзолбутансульфовую кислоту, монокалиевую соль (BMS-188494) и ингибиторы синтеза скваленов, известные в данной области.

Фибратные соединения принадлежат к классу лекарственных средств, которые понижают уровни холестерина в крови посредством ингибирования синтеза и секреции триглицеридов в печени и активирования липопротеинлипазы. Фибраты, как известно, активируют рецепторы, активируемые пролифера-

торами пероксисом, и индуцируют экспрессию липопротеинлипазы. Примеры фибратных соединений включают в себя безафибрат, беклобрат, бинифибрат, циплофибрат, клинофибрат, клофибрат, клофибриновую кислоту, этофибрат, фенофибрат, гемфиброзил, никофибрат, пирифибрат, ронифибрат, симфибрат, теофибрат и фибраты, известные в данной области.

Усилители катаболизма LDL (липопротеинов низкой плотности) принадлежат к классу лекарственных средств, которые понижают уровни холестерина в крови посредством увеличения количества рецепторов LDL (липопротеинов низкой плотности), примеры включают в себя усилители катаболизма LDL, известные в данной области.

Ингибиторы ангиотензинпреобразующего фермента (ACE) принадлежат к классу лекарственных средств, которые частично понижают уровни глюкозы в крови, а также понижают кровяное давление посредством ингибирования ангиотензинпреобразующих ферментов. Примеры ингибиторов ангиотензинпреобразующих ферментов включают в себя каптоприл, эналаприл, алацеприл, делаприл; рамиприл, лизиноприл, имидаприл, беназеприл, церонаприл, цилазаприл, эналаприлат, фозиноприл, мовелтоприл, периндоприл, хинаприл, спираприл, темокаприл, трандолаприл и ингибиторы ангиотензинпреобразующего фермента, известные в данной области.

Усилители секреции инсулина принадлежат к классу лекарственных средств, имеющих свойство способствовать секреции инсулина из β -клеток поджелудочной железы. Примеры усилителей секреции инсулина включают в себя сульфонилмочевины (SU). Сульфонилмочевины (SU) представляют собой лекарственные средства, которые способствуют секреции инсулина из β -клеток поджелудочной железы посредством передачи сигналов секреции инсулина с помощью рецепторов SU в клеточных мембранах. Примеры сульфонилмочевин включают в себя толбутамид; хлорпропамид; толазамид; ацетогексамид; 4-хлор-N-[(1-пирролидиниламино)карбонил]бензолсульфонамид (общее наименование: гликопирамид) или его аммониевую соль; глибенкламид (глибурид); гликлазид; 1-бутил-3-метанилмочевину; карбутамид; глибонурид; глипизид; глихидон; глизоксепид; глибутиазол; глибузол; глигексамид; глимидин; глипинамид; фенбутамид; толцикламид, глимепирид и другие усилители секреции инсулина, известные в данной области. Другие усилители секреции инсулина включают в себя N-[[4-(1-метилэтил)циклогексил]-карбонил]-D-фенилаланин (натеглинид); кальций (2S)-2-бензил-3-(цис-гексагидро-2-изоиндолинилкарбонил)пропионат дигидрат (митиглинид, KAD-1229) и другие усилители секреции инсулина, известные в данной области.

Тиазолидиндионы принадлежат к классу лекарственных средств, более широко известных как TZD. Примеры тиазолидиндионов включают в себя розиглитазон, пиоглитазон и тиазолидиндионы, известные в данной области.

Некоторые варианты осуществления по настоящему изобретению включают в себя фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании по меньшей мере с одним элементом, выбранным из группы, состоящей из ингибитора α -глюкозидазы, ингибитора альдозаредуктазы, бигуанида, ингибитора HMG-CoA редуктазы, ингибитора синтеза скваленов, фибратного соединения, усилителя катаболизма LDL и ингибитора ангиотензинпреобразующего фермента. В другом варианте осуществления, фармацевтическая композиция представляет собой соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с ингибитором HMG-CoA редуктазы. Еще в одном варианте осуществления, ингибитор HMG-CoA редуктазы выбран из группы, состоящей из превастатина, симвастатина, ловастатина, аторвастатина, флувастатина и липитора.

В соответствии с настоящим изобретением сочетание может использоваться посредством смешивания соответствующих активных компонентов, либо всех вместе, либо независимо, с физиологически приемлемым носителем, наполнителем, связующим, разбавителем и т.п., как здесь описано выше, и введение смеси или смесей, либо перорально, либо неперорально, в виде фармацевтической композиции. Когда соединение или смесь соединений формулы (Ia) вводится в качестве сочетанной терапии или профилактики с другим активным соединением, терапевтические агенты могут приготавливаться в виде отдельных фармацевтических композиций, вводимых в одно и то же время, или в различные моменты времени, или же терапевтические агенты могут вводиться в виде единой композиции.

Другие использования

Другая цель настоящего изобретения относится к радиоактивно меченым соединениям формулы (Ia), которые могут быть полезны не только при визуализации с помощью радиоактивных соединений, но также и при анализах как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественного определения RUP3 в образцах тканей, включая людей, и для идентификации лигандов RUT3, посредством ингибирования связывания радиоактивно меченого соединения. Еще одной целью настоящего изобретения является разработка новых анализов RUP3, которые включают в себя такие радиоактивно меченые соединения.

Пригодные для использования радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают в себя, но не ограничиваются этим, ^3H (также пишется как T), ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{15}O , ^{13}N , ^{35}S и ^{77}Br . Радионуклид, который включается в готовые для использования радиоактивно меченые соединения, будет зависеть от конкретного применения дан-

ного радиоактивно меченого соединения. Таким образом, для мечения RUP3 и конкурентных анализов *in vitro*, соединения, которые содержат ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S или ^{82}Br , будут, как правило, полезнее всего. Для применений с визуализацией с помощью радиоактивных соединений, применение ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br будет, как правило, полезнее всего.

Понятно, что "радиоактивно меченым" или "меченым соединением" является соединение формулы (Ia), которое включает в себя по меньшей мере один радионуклид; в некоторых вариантах осуществления радионуклид выбран из группы, состоящей из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br ; в некоторых вариантах осуществления радионуклид представляет собой ^3H или ^{14}C . Кроме того, должно быть понятно, что все атомы, представленные в соединениях по настоящему изобретению, могут представлять собой либо наиболее часто встречающийся изотоп таких атомов, либо более редкий радиоактивный изотоп или нерадиоактивный изотоп.

Способы синтеза для включения радиоактивных изотопов в органические соединения, включая те, которые применяются к соединениям по настоящему изобретению, хорошо известны в данной области и включают в себя включение некоторых уровней активности трития в целевые молекулы, включают в себя:

A. Каталитическое восстановление с помощью газообразного трития - эта процедура, как правило, дает продукты с высокой удельной активностью и требует галогенированных или ненасыщенных предшественников.

B. Восстановление с помощью боргидрида натрия [^3H] - эта процедура является скорее недорогой и требует предшественников, содержащих восстанавливаемые функциональные группы, таких как альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и т.п.

C. Восстановление с помощью литий алюминий гидрида [^3H] - эта процедура дает продукты почти с теоретическими удельными активностями. Она также требует предшественников, содержащих восстанавливаемые функциональные группы, такие как альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и т.п.

D. Мечение экспонированием для газообразного трития - эта процедура включает в себя экспонирование предшественников, содержащих обмениваемые протоны, для газообразного трития, в присутствии соответствующего катализатора.

E. N-метилирование с использованием метилйодида [^3H] - эта процедура обычно используется для получения O-метильных или N-метильных (^3H) продуктов посредством обработки соответствующих предшественников метилйодидом (^3H) с высокой удельной активностью. Это способ, как правило, делает возможным получение высокой удельной активности, такой, примерно, как 80-87 Кюри/ммоль.

Способы синтеза для включения некоторых уровней активности ^{125}I в целевые молекулы включают в себя:

A. Реакции Сандмейера и т.п. - эта процедура преобразует арил или гетероариламин в диазониевую соль, такую как тетрафторборатная соль, а затем - в соединение, меченное ^{125}I , используя Na^{125}I . О представленной процедуре сообщается Zhu, D.-G. and co-workers, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 943-948.

B. Орто-йодирование фенолов ^{125}I - эта процедура делает возможным включение ^{125}I в орто-положении фенола, как сообщает Collier, T. L. and co-workers, *J. Labelled Compd Radiopharm.* 1999, 42, S264-S266.

C. Обмен арил- и гетероарилбромидов с ^{125}I - этот способ, как правило, представляет собой двухстадийный процесс. Первая стадия представляет собой преобразование арил- или гетероарилбромидов в соответствующее промежуточное соединение триалкилолова, с использованием, например, реакции, катализируемой Pd [т.е. $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$], или посредством арил- или гетероариллития, в присутствии триалкиловогалогенида или гексаалкилдиолова [например, $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]. О представленной процедуре сообщает Bas, M.-D. and co-workers, *J. Labelled Compd Radiopharm.* 2001, 44, S280-S282.

Радиоактивно меченое соединение RUP3, как здесь описано, может использоваться при скрининговом анализе для идентификации/оценки соединений. В общих чертах, вновь синтезированное или идентифицированное соединение (т.е. исследуемое соединение) может оцениваться на его способность к уменьшению связывания "радиоактивно меченого соединения формулы (Ia)" с рецептором RUP3. Соответственно, способность исследуемого соединения к конкуренции с "радиоактивно меченым соединением формулы (Ia)" за связывание с рецептором RUP3 непосредственно коррелирует с его средством к связыванию.

Меченые соединения по настоящему изобретению связываются с рецептором RUP3. В одном из вариантов осуществления меченое соединение имеет IC_{50} , меньшую примерно чем 500 мкМ, в другом варианте осуществления меченое соединение имеет IC_{50} , меньшую примерно чем 100 мкМ, еще в одном варианте осуществления меченое соединение имеет IC_{50} , меньшую примерно чем 10 мкМ, еще в одном варианте осуществления меченое соединение имеет IC_{50} , меньшую примерно чем 1 мкМ, и еще в одном варианте осуществления меченый ингибитор имеет IC_{50} , меньшую примерно чем 0,1 мкМ.

Другие использования описанных рецепторов и способов станут понятны специалистам в данной области на основе, среди прочего, просмотра настоящего патентного документа.

Заявка на данное изобретение заявляет преимущества приоритета временной заявки на патент США номер 60/440394, зарегистрированной 14 января 2003 г.; временной заявки на патент США № 60/449829,

зарегистрированной 24 февраля 2003 г., временной заявки на патент США № 60/453390, зарегистрированной 6 марта 2003 г., и невременной заявки на патент США № 60/470875, зарегистрированной 14 мая 2003 г.; при этом каждая из них включается сюда в качестве ссылки, во всей своей полноте.

Следующие примеры приводятся для иллюстрации настоящего изобретения и не предназначены для ограничения его каким-либо образом.

Примеры

Соединения по настоящему изобретению и их синтез дополнительно иллюстрируются с помощью следующих далее примеров. Примеры предусматриваются для дополнительного определения изобретения, однако, без ограничения настоящего изобретения спецификой этих примеров.

Пример 1.

96-луночный анализ мембраны с циклическим АМФ на RUP3.

Материалы:

1) Set Adenyl Cyclase Activation Flashplate Assay от Perkin Elmer - 96 лунок (SMP004B) и индикатор ^{125}I (NEX130), который входит в набор. Держать в холодильнике, в коробке, и не экспонировать Flashplates для света,

2) Фосфокреатин - Sigma P-7936,

3) Креатинфосфокиназа - Sigma C-3755,

4) ГТФ - Sigma G-8877,

5) АТФ - Sigma A-2383,

6) IBMX - Sigma I-7018,

7) Hepes - 1M раствор в дистиллированной воде - Gibco № 15630080,

8) MgCl_2 - Sigma M-1028-1M раствор 1,

9) NaCl - Sigma - S6546-5M раствор,

10) Bradford Protein Assay Kit - Biorad № 5000001,

11) Proclin 300-Sigma №4-8126.

Буфер для связывания - фильтровать через 45-микронный фильтр Nalgene и держать в холодильнике. Все буферы и мембраны должны выдерживаться холодными (в емкости со льдом), во время осуществления анализа.

20 mM Hepes, pH 7,4,

1 mM MgCl_2 ,

100 mM NaCl,

2X Буфер для регенерации (готовят в буфере для связывания):

20 mM Фосфокреатина (1,02 мг/200 мл буфера для связывания),

20 единиц креатинфосфокиназы (4 мг/200 мл),

20 мкМ ГТФ (готовят 10,46 мг/мл в буфере для связывания и добавляют 200 мкл/200 мл),

0,2 mM АТФ (22,04 мг/200 мл),

100 mM IBMX (44,4 мг IBMX растворяют в 1 мл 100% ДМСО, сначала, а затем добавляют все количество к 200 мл буфера).

Буфер для регенерации может аликвотироваться в 40-45 мл порциях (в 50 мл стерильных пробирках) и выдерживаться замороженным до 2 месяцев. Просто поставить пробирку в химический стакан с водой комнатной температуры для оттаивания буфера для регенерации в день анализа.

А. Метод анализа.

1) Пипетируют 50 мкл буфера для регенерации во все 96 лунок, используя 8-канальную пипетку Matrix 1250.

2) Пипетируют 5 мкл ДМСО в колонку 1 и колонки 11 и 12.

3) Пипетируют 50 мкл стандартов цАМФ в колонки 11 и 12 в следующем формате: 50 пмоль/лунку для ряда А, 25 пмоль/лунку для ряда В, 12,5 пмоль/лунку для ряда С, 5 пмоль/лунку для ряда D, 2,5 пмоль/лунку для ряда Е, 1,25 пмоль/лунку для ряда F, 0,5 пмоль/лунку для ряда G и 0 пмоль/лунку (только буфер) для ряда H.

4) Пипетируют 5 мкл соединений из каждой лунки планшета для разбавления соединения, для IC_{50} , используя следующую схему разбавления:

Лунка H: 400 мкМ соединения (конечная концентрация соединения в реакционной смеси = $5/100 \times 400$ мкМ = 20 мкМ,

Лунка G: 1:10 разбавление лунки H (т.е. 5 мкл соединения из лунки H + 45 мкл, 100% ДМСО) (конечная концентрация = 2 мкМ),

Лунка F: 1:10 разбавление лунки G (конечная концентрация = 0,2 мкМ),

Лунка E: 1:10 разбавление лунки F (конечная концентрация = 0,02 мкМ),

Лунка D: 1:10 разбавление лунки E (конечная концентрация = 0,002 мкМ),

Лунка C: 1:10 разбавление лунки D (конечная концентрация = 0,0002 мкМ),

Лунка B: 1:10 разбавление лунки C (конечная концентрация = 0,00002 мкМ),

Лунка A: 1:10 разбавление лунки B (конечная концентрация = 0,000002 мкМ).

IC_{50} или EC_{50} получают по три раза. По этой причине один Flashplate настраивается для манипуля-

ций с 3 соединениями (т.е. колонки 2, 3 и 4 предназначены для соединения № 1, колонки 5, 6 и 7 предназначены для соединения № 2, и колонки 8, 9 и 10 предназначены для соединения № 3).

5) Добавляют 50 мкл мембран RUP3 во все лунки колонок 2-10, (перед началом анализа, замороженные хлопья мембраны как для RUP3, так и для CMV (клетки, трансфицированные экспрессируемым плазмидом, не содержащим последовательности RUP3), суспендируют в буфере для связывания, обычно, 1 мл буфера для связывания на 1 планшет мембран. Мембраны выдерживают во льду все время и используют политрон (политрон Brinkmann, модель № PT-3100) (настройка 6-7, в течение 15-20 с) для получения гомогенной суспензии мембран. Концентрация белка определяется с помощью набора для анализа белков Bradford, используя инструкции, приведенные в наборе, используя стандарт, поставляемый вместе с набором, в качестве эталона. Концентрация белка в мембранах устанавливается с помощью буфера для связывания, так что 50 мкл мембран = 15 мкг белка (т.е. 0,3 мг/мл белка).

6) В колонке 1 в лунки A, B, C и D добавляют 50 мкл мембран RUP3. В лунки E, F, G и H добавляют 50 мкл мембран CMV (цитомегаловируса) (мембраны CMV имеют такую же концентрацию белка, как мембраны RUP3).

7) Инкубируют 1 ч при комнатной температуре при встряхивании на вращающемся планшетном шейкере. Во время встряхивания покрывают фольгой.

8) Через 1 ч добавляют (ко всем 96 лункам) 100 мкл индикатора ^{125}I в буфере для детектирования, поставляемом вместе с набором Flashplate, плюс проклин, приготавливают следующим образом:

пипетируют по 10 мл на Flashplate: 100 мл буфера для детектирования + 1 мл ^{125}I + 0,2 мл Proclin (проклин помогает остановить производство цАМФ). Сделать меньшее количество смеси буфера для детектирования, если вы имеете меньше планшетов.

9) Встряхивают планшеты на вращающемся шейкере с платформой в течение 2 ч, покрывая планшеты свинцовыми листами.

10) Закрывают планшеты покрытиями из пластиковой пленки, поставляемыми вместе с набором Flashplate.

11) Делают отсчеты планшетов с использованием TRILUX 1450 Microbeta Counter. Смотри дверцы счетчика для определения, какой протокол отсчетов использовать.

12) Анализируют данные на Arena Database в соответствии с неслиянием RUP3; IC₅₀ EC₅₀ для 96-луночного анализа мембран цАМФ и номера соединений и концентрации соединений должны вводиться пользователем.

В. Критерии для циклазы в мембранах.

1) Отношение сигнал-шум.

Приемлемое отношение сигнал-шум для RUP3 может изменяться от 4 до 6. Исходные отсчеты/мин составляют приблизительно от 1800 до 2500 для RUP3 и 3500-4500 для CMV. Отсчеты/мин (или, в конечном счете, пмоль цАМФ/лунка) не могут находиться вне стандартной кривой, и не должны достигать ямы A стандартной кривой (50 пмоль/лунка) и ямы H (нет цАМФ). Как правило, количество пикомоль цАМФ, производимого рецептором RUP3, составляет примерно от 11 до 13 пмоль/лунка (для 15 мкг/лунку белка), а для CMV находится в пределах между 2 и 3 пмоль/лунку (для 15 мкг белка/лунку).

2) Стандартная кривая.

Крутизна должна быть линейной и значение ошибки для двукратного повторения должно быть очень малым. Контроли рецепторов и CMV не должны выходить за стандартную кривую, как описано выше. Если контроли рецепторов находятся за верхним краем стандартной кривой, т.е. составляют 50 пмоль/лунку или выше, необходимо повторить эксперимент с использованием меньшего количества белка. Однако такой случай не наблюдается при неустойчивом трансфицировании мембран RUP3 (10 мкг ДНК/15 см планшет, с использованием 60 мкл Lipofectamine, и приготовление мембран через 24 ч трансфицирования).

3) Кривая IC₅₀ или EC₅₀ должна составлять 100% (+ или -20%) для контрольных мембран с RUP3, вверху, и должна опускаться до 0 (или до 20%) в нижней части. Стандартная ошибка трехкратных определений должна составлять + или - 10%.

С. Стимуляция цАМФ в клетках HIT-T15.

HIT-T15 (ATCC CRL №1777) представляет собой иммортализованную линию инсулинпродуцирующих клеток хомячка. Эти клетки экспрессируют RUP3 и по этой причине могут использоваться для оценки способности лигандов RUP3 к стимулированию или ингибированию аккумуляции цАМФ посредством их эндогенно экспрессированного рецептора. При этом анализе клетки выращивают до 80% конfluence, а затем распределяют в 96-луночный Flashplate (50000 клеток/лунку) для детектирования цАМФ посредством "cAMP Flashplate Assay" (NEN, Cat № SMP004). Вкратце, клетки помещают в лунки, покрытие антителом анти-цАМФ, которые содержат либо носитель, исследуемый лиганд (лиганды) при концентрации, представляющей интерес, либо 1 мкМ форсколина. Последний представляет собой непосредственный активатор аденилилциклазы и служит в качестве положительного контроля для стимулирования цАМФ в клетках HIT-T15. Все условия исследуются по три раза. После инкубирования в течение 1 ч, чтобы дать возможность для стимулирования цАМФ, Detection Mix, содержащую ^{125}I -цАМФ, добавляют в каждую лунку, и планшету дают возможность для инкубирования в течение еще 1 ч.

Затем лунки отсасываются для удаления несвязанного ^{125}I -цАМФ. Связанный ^{123}I -цАМФ детектируется с использованием Wallac Microbeta Counter. Количество цАМФ в каждом образце определяется путем сравнения со стандартной кривой, получаемой путем размещения известных концентраций цАМФ в некоторых лунках на планшете.

Д. Стимулирование секреции инсулина в клетках HIT-T15.

Известно, что стимулирование цАМФ в клетках HIT-T15 вызывает увеличение секреции инсулина, когда концентрация глюкозы в культурных средах изменяется от 3 до 15 мМ. Таким образом, лиганды RUP3 могут также исследоваться на их способность к стимулированию глюкозависимой секреции инсулина (GSIS) в клетках HIT-T15. При этом анализе 30000 клеток/лунку в 12-луночном планшете инкубируют в культурных средах, содержащих 3 мМ глюкозы и не содержащих сыворотки, в течение 2 ч. Затем среды меняют; лунки получают среды, содержащие либо 3 мМ, либо 15 мМ глюкозы, и в обоих случаях среды содержат либо носитель (DMCO), либо лиганд RUP3, при концентрации, представляющей интерес. Некоторые лунки получают среды, содержащие 1 мкМ форсколина, в качестве положительного контроля. Все условия исследуются по три раза. Клетки инкубируют в течение 30 мин, и количество инсулина, секретлируемое в среды, определяется с помощью ELISA, с использованием набора либо от Peninsula Laboratories (Cat № ELIS-7536), либо от Cristal Chem Inc. (Cat № 90060).

Е. Стимулирование секреции инсулина в изолированных островках крыс.

Что касается клеток HIT-T15, известно, что стимулирование цАМФ в изолированных островках крыс вызывает увеличение секреции инсулина, когда концентрация глюкозы в культурных средах изменяется от 60 до 300 мг/дл. RUP3 представляет собой эндогенно экспрессируемый GPCR в инсулинпродуцирующих клетках островков крыс. Таким образом, лиганды RUP3 также могут исследоваться на их способность к стимулированию GSIS в культурах островков крыс. Этот анализ осуществляется следующим образом.

А. Выбирают 75-150 эквивалентов островков (IEQ) для каждого условия анализа, используя микроскоп для морфологических исследований. Инкубируют в течение ночи в культурной среде с низким содержанием глюкозы (необязательно).

В. Равномерно разделяют островки на три набора образцов, по 25-40 эквивалентов островков на образец. Переносят в стерильные сетчатые фильтры для клеток с сеткой 40 мкм, в лунках 6-луночного планшета, с 5 мл среды для анализа с низким содержанием глюкозы (60 мг/дл) на основе буфера Кребса-Рингера (KRB).

С. Инкубируют 30 мин (1 ч, если стадия, продолжавшаяся в течение ночи, пропускается) при 37°C и 5% CO₂. Сохраняют супернатанты, если является желательным положительный контроль на RIA.

Д. Перемещают сетчатый фильтр с островками в новые лунки с 5 мл/лунку KRB, с низким содержанием глюкозы. Это представляет собой второе предварительное инкубирование и служит для удаления остаточного или избыточного инсулина из культурной среды. Инкубируют 30 мин.

Е. Перемещают сетчатый фильтр в следующие лунки (низкое содержание 1) с 4 или 5 мл KRB, с низким содержанием глюкозы. Инкубируют при 37°C в течение 30 мин. Собирают супернатанты в полипропиленовые пробирки с низким уровнем связывания, предварительно меченные для идентификации, выдерживают на холоде.

Ф. Перемещают сетчатый фильтр в лунки с высоким содержанием глюкозы (300 мг/дл, что является эквивалентом 16,7 мМ). Инкубируют и собирают супернатанты, как до этого. Промывают островки в их сетчатом фильтре, в буфере с низким содержанием глюкозы, для удаления остаточного инсулина. Если промывочная жидкость должна собираться для анализа, используют по одной промывочной лунке для каждого условия (т.е. набор по три лунки).

Г. Перемещают сетчатый фильтр в конечные лунки со средой для анализов с низким содержанием глюкозы (низкое содержание 2). Инкубируют и собирают супернатанты, как до этого.

Н. Выдерживая на холоде, центрифугируют супернатанты при 1800 об/мин, в течение 5 мин, при 4-8°C, для удаления малых островков/частей островков, которые прошли через 40 мкм сетку. Удаляют все, но меньше чем 0,5-1 мл, и распределяют в парные предварительно меченые пробирки с низким уровнем связывания. Замораживают и хранят при < -20°C до тех пор, пока не будут определяться концентрации инсулина.

И. Определения инсулина проделывают как выше, или посредством Linco Labs, в качестве их собственного обслуживания, используя инсулин крысы RIA (Cat. № RI-13K).

Пример 2.

А. RT-PCR анализ экспрессии RUP3 в тканях человека (фиг. 1А).

RT-PCR применяется для определения распределения RUP3 в тканях. Олигонуклеотиды, используемые для PCR, имеют следующие последовательности:

ZC47: 5'-CATTGCCCGGCTGTGGTTAGTGTGTC-3' (прямой праймер) (SEQ ID NO:3);

ZC48: 5'-GGCATAGATGAGTGGGTTGAGCAG-3' (обратный праймер) (SEQ ED NO:4);

и множество панелей цДНК тканей человека (MTC, Clontech) используют в качестве шаблонов (1 нг цДНК на амплификацию PCR). Анализируют двадцать два вида (22) тканей человека. PCR осуществляют с использованием Platinum PCR SuperMix (Life Technologies, Inc.; следуют инструкциям производителя)

в 50 мкл реакционной смеси в следующей последовательности: стадия 1, 95°C в течение 4 мин; стадия 2, 95°C в течение 1 мин; стадия 3, 60°C в течение 30 с; стадия 4, 72°C в течение 1 мин и стадия 5, 72°C в течение 7 мин. Стадии 2-4 повторяют 35 раз.

Полученные реакционные смеси PCR (15 мкл) загружают на 1,5% агарозный гель для анализа продуктов RT-PCR, и конкретный фрагмент с 466 парами оснований ДНК, представляющий RUP3, конкретно амплифицируют с цДНК, происходящей из поджелудочной железы. Низкий уровень экспрессии наблюдается также в подобластях мозга.

В. цДНК дот-блот анализ экспрессии RUP3 в тканях человека (фиг. 1B).

Результаты анализа RT-PCR в дальнейшем подтверждаются при цДНК дот-блот анализе. При этом анализе дот-блот мембрана, содержащая цДНК из 50 тканей человека (Clontech), гибридизируется с зондом ³²P-радиоактивно меченой ДНК, имеющей последовательности, полученные от RUP3 человека. Сигналы гибридизации видны в поджелудочной железе и в фетальной печени, что говорит о том, что эти ткани экспрессируют RUP3. В других анализируемых тканях значительной экспрессии не детектируется.

С. Анализ RUP3 посредством RT-PCR с помощью изолированных островков Лангерханса поджелудочной железы человека (фиг. 1C).

Дальнейший анализ RUP3 посредством RT-PCR с помощью изолированных островков Лангерханса поджелудочной железы человека демонстрирует быстрое экспрессирование RUP3 в островках, но не в контрольных образцах.

D. Анализ экспрессии RUP3 с помощью цДНК, происходящей от крысы, посредством RT-PCR (фиг. 1D).

Экспрессия RUP3 дополнительно анализируется с помощью цДНК, происходящей от крысы, с помощью методики RT-PCR. цДНК тканей, используемые для этого анализа, получают от Clontech, за исключением тканей гипоталамуса и островков, которые приготавливают в лаборатории. Концентрации каждого образца цДНК нормируются посредством контрольного анализа RT-PCR, хранящегося в лаборатории гена GAPDH, перед анализом экспрессии RUP3. Олигонуклеотиды, используемые для PCR, имеют следующие последовательности:

RUP3 крысы ("rRUP3") прямой: 5'-CATGGGCCCTGCACCTTCTTTG-3' (SEQ ID NO:5);

rRUP3 обратный: 5'-GCTCCGGATGGCTGATGATAGTGA-3' (SEQ ID NO:6).

PCR осуществляют с использованием Platinum PCR SuperMix (Life Technologies, Inc.; следуют инструкциям производителя) в 50 мкл реакционной смеси, в следующей последовательности: стадия 1, 95°C в течение 4 мин; стадия 2, 95°C в течение 1 мин; стадия 3, 60°C в течение 30 с; стадия 4, 72°C в течение 1 мин и стадия 5, 72°C в течение 7 мин. Стадии 2-4 повторяют 35 раз.

Полученные реакционные смеси PCR (15 мкл) загружают на 1,5% агарозный гель для анализа продуктов RT-PCR, и конкретный фрагмент из 547 пар оснований ДНК, представляющий RUP3 крысы, специфично амплифицируется с цДНК, происходящей из поджелудочной железы, доказывая профиль экспрессии, подобный человеку. В особенности, быстрая экспрессия видна в изолированных клетках островков и в гипоталамусе.

Пример 3.

Экспрессия белка RUP3 ограничивается последовательностью β-клеток островков поджелудочной железы (фиг. 2).

A. Поликлональное антитело анти-RUP3 получают на кроликах (фиг. 2A). Кролики иммунизируются антигенным пептидом с последовательностью, полученной от RUP3 крысы ("rRUP3"). Пептидная последовательность представляет собой RGPERTRESAYHIVTISHPELDG и разделяет 100% идентичность с RUP3 мыши в соответствующей области. Цистеиновый остаток включается на краю с N-окончанием этого антигенного пептида для облегчения поперечной сшивки KLH перед инъекцией кроликам. Полученные сывороточные антитела ("анти-rRUP3") и соответствующие неиммунные сыворотки ("пре-rRUP3") исследуют на иммунную реакцию с RUP3 мыши в анализах иммунного блоттинга (дорожки 1-4). В этом анализе, сывороточными антителами анти-rRUP3 легко распознается белок слияния GST-RUP3 (дорожка 4), но не неиммунная сыворотка (дорожка 2). Иммунореакционный сигнал может эффективно устраняться, когда анализ иммуноблоттинга осуществляется в присутствии избытка антигенного пептида (дорожка 6).

В. Экспрессия RUP3 в продуцирующие инсулин β-клетки островков поджелудочной железы (фиг. 2B).

Поджелудочную железу крысы перфузируют 4% параформальдегидом (PFA) в PBS и погружают в среду для заливки OCT. Приготавливают десятимикронные среды, фиксируют их на стеклянных пластинках, и иммуно окрашивают либо пре-rRUP3 (фиг. 2B, панель а), либо сывороточным антителом анти-rRUP3 (фиг. 2B, панели с и е), с последующим вторичным окрашиванием вспомогательным IgG антикролик, сопряженным с флуорохромом Cy-3. Каждый срез также подвергают совместному иммунному окрашиванию с моноклональным антителом антиинсулин (Santa Cruz, фиг. 2B, панели b и d) при первичном окрашивании, с последующим вторичным окрашиванием вспомогательным IgG антимышь, сопряженным с FITC, или с антителом антиглобогон козы (Santa Cruz, фиг. 2B, панель f) и вспомогательным IgG антикоза, соединенным с FITC. Иммунофлуоресцентные сигналы исследуют под флуорес-

центным микроскопом. RUP3, как обнаружено, экспрессируется в клетках, производящих инсулин (панели с и d), но не в клетках, производящих глюкагоны (панели е и f). Эти данные демонстрируют, что RUP3 экспрессируется в β -клетки, но не в α -клетки островков поджелудочной железы крысы. Аналогичные результаты получают, когда срезы поджелудочной железы мыши исследуют на экспрессию RUP3.

Пример 4.

Функциональные активности RUP3 *in vitro* (фиг. 3).

Установлено, что RUP3 стимулирует производство цАМФ посредством совместного трансфицирования клеток линии 293: (1) репортером CRE-люциферазы, где способность к стимулированию продуцирования люциферазы светлячков зависит от повышения уровня цАМФ в клетках, и (2) экспрессионным плазмидом, кодирующим форму RUP3 для человека (фиг. 3A). Заметим, что клетки, совместно трансфицированные экспрессионным плазмидом, не содержащим последовательности RUP3 ("CMV" на фиг. 3A), производят очень малую активность люциферазы, в то время как клетки, трансфицированные экспрессионным плазмидом, кодирующим RUP3 ("RUP3" на фиг. 3A), имеют по меньшей мере 10-кратное увеличение активности люциферазы. Это указывает на то, что RUP3 стимулирует продуцирование цАМФ, когда вводится в клетки линии 293. Это свойство RUP3 сохраняется для нескольких видов, поскольку RUP3 хомячка стимулирует активность люциферазы, когда вводится в клетки линии 293, способом, аналогичным тому, который описывается для RUP3 человека (фиг. 3B).

Установлено, что, когда уровень цАМФ в инсулинпродуцирующих клетках поджелудочной железы увеличивается, эти клетки демонстрируют повышение способности к секретированию инсулина, когда концентрации глюкозы возрастают. Чтобы исследовать, может ли RUP3 придавать усиленное глюкозависимое высвобождение инсулина, ретровирус, содержащий RUP3 человека, используется для генерирования клеток Тиб, которые экспрессируют высокие уровни RUP3. Клетки Тиб производят инсулин, но не экспрессируют заметных уровней RUP3 и, как правило, не демонстрируют увеличения высвобождения инсулина, когда повышенный уровень глюкозы присутствует в культурных средах. Как показано на фиг. 3C, клетки Тиб, которые трансдуцируются контрольным вирусом, который не содержит рецепторов, по-прежнему способны производить инсулин, но не демонстрируют увеличения секреции инсулина, когда концентрация глюкозы в культурных средах изменяется от 1 мМ до 16 мМ. В противоположность этому, клетки Тиб, трансдуцированные ретровирусом, содержащим RUP3, проявляют значительную глюкозависимую секрецию инсулина (фиг. 3C).

Пример 5.

Функциональные активности агонистов RUP3 *in vitro* (фиг. 4).

Чтобы продемонстрировать, что агонисты RUP3 стимулируют эндогенно экспрессируемый RUP3 в инсулинпродуцирующих клетках, могут использоваться две модели *in vitro*. В первой из них агонисты RUP3 используются для стимулирования клеток HIT-T15, которые экспрессируют RUP3 при значительных уровнях, как показано при Нозерн-блот анализе, показанном на фиг. 4A. Кроме того, эти клетки, как известно, демонстрируют усиление глюкозависимого высвобождения инсулина, когда межклеточные концентрации цАМФ поднимаются. В примере, представленном на фиг. 4B, агонист RUP3 соединения В84 стимулирует производство цАМФ в клетках HIT, при уровне, сравнимом с тем, который наблюдают для активатора аденилциклазы форсколина. Это указывает на то, что соединение В84 является очень мощным стимулятором цАМФ в клетках HIT-T15. В примере, представленном на фиг. 4C, соединение В84 также стимулирует секрецию инсулина в клетках HIT, экспонируемым для 15 мМ глюкозы, опять же, при уровне, сравнимом с тем, который наблюдается для активатора аденилциклазы форсколина. Это указывает на то, что соединение В84 представляет собой очень мощный усилитель секреции инсулина в клетках HIT-T15.

Изолированные островки крыс представляют собой другую модель *in vitro*, используемую для демонстрации эффективности агонистов RUP3. В этой модели не ожидается, что агенты, которые индуцируют цАМФ, должны стимулировать секрецию инсулина, когда концентрации глюкозы являются низкими (например, 60 мг/дл). Однако, когда концентрации глюкозы повышаются (например, до 300 мг/дл), ожидается, что эти агенты должны увеличивать секрецию инсулина до уровней, превышающих те, которые наблюдаются для одной лишь глюкозы. В примере, представленном на фиг. 4D, оба агониста RUP3 (соединения 48 и 51 при концентрации 10 мкМ) усиливают глюкозависимое высвобождение инсулина. Более того, уровень усиления является сравнимым с тем, который наблюдается для 25 нМ GLP-1, желудочно-кишечного гормона, как известно, действующего на островки таким образом.

Пример 6.

Воздействие агонистов RUP3 *in vivo* на гомеостаз глюкозы у мышей.

А. Пероральное исследование толерантности к глюкозе (oGTT) (фиг. 5A).

Самцы мышей C57bl/6N в возрасте 8 недель откармливаются в течение 18 ч и группируются случайным образом (n=11) для приема агониста RUP3 (соединение В70) при указанных дозах или контроля экстендина-4 (ex-4, 1 мкг/кг), пептидного аналога GLP-1, как известно, стимулирующего глюкозависимую секрецию инсулина. Соединение В70 доставляется перорально через зонд для кормления (перорально, объем 100 мкл). Контроль Ex-4 доставляется внутривентриально. Через 30 мин после введения исследуемого соединения и контроля Ex-4, мышам перорально вводят декстрозу при дозе 5 г/кг. Уровни

глюкозы в крови определяют в указанные моменты времени с использованием Glucometer Elite XL (Bayer). Фиг. 5А изображает среднюю концентрацию глюкозы, усредненную по одиннадцати животным в каждой группе лечения. Эти результаты демонстрируют, что агонист RUP3 соединения В70 понижает уровень глюкозы в крови зависимым от дозы образом у мышей после сахарного удара.

В. Острая реакция db мышей на агонист RUP3 (фиг. 5В).

Самцы db мышей (C57BL/KsOlahsd-Leprdb, диабетики, Harlan) в возрасте 10 недель группируются случайным образом (n=6) для приема носителя (перорально, через зонд для кормления), соединения В70 (60 мг/кг, перорально, через зонд для кормления), или Ех-4 (1 мкг/кг, внутривентриально). После введения соединения, корм удаляют, и уровни глюкозы в крови определяют в указанные моменты времени, как на фиг. 5В. Понижение уровня глюкозы в крови в каждый момент времени выражается как процент от исходных уровней глюкозы, усредненных для шести животных из каждой группы. Эти животные имеют уровни глюкозы в крови (сытое состояние) 300-400 мг/дл, значительно более высокие, чем у животных дикого типа, недиабетиков. Лечение соединением В70 или Ех-4 значительно понижает уровни глюкозы, по сравнению с контролем с носителем, как показано на фиг. 5В. Эти данные демонстрируют, что агонист RUP3 обладает эффективностью при улучшении гомеостаза глюкозы у животных диабетиков.

Пример 7.

Анализ с CRE-люциферазой в клетках 293.

Клетки линии 293 помещают в 96-луночные планшеты для культур тканей при концентрации 20000 клеток на лунку. На следующий день, клетки трансфицируют смесью pCRE-Luc (Stratagene, Cat. № 219076), указанного экспрессируемого плазида и pEGFP-N1 (Clontech, Cat. № 6085-1), при отношении 5:1:0,25, используя Lipofectamine Reagent (Invitrogen, Cat. №18324-020) в соответствии с указанием производителя. pEGFP-N1 кодирует "зеленый флуоресцентный белок" и используется в качестве контроля, для определения того, что большинство клеток успешно трансфицированы. Через 24-48 ч, клетки лизируют *in situ* с помощью 100 мкл/лунка реконструктивного буфера LucLite (LucLite-Reporter Gene Assay Kit, Packard, Cat. № 6016911), в соответствии с инструкциями производителя. После 10-минутного инкубирования в темноте, измеряют люминесценцию с использованием TRILUX 1450 Microbeta Counter (Wallac).

Пример 8.

Генерирование стабильных линий Tu6/RUP3.

Для продуцирования клеток Tu6, которые экспрессируют RUP3 при высоких уровнях, генерируют ретровирус, несущий экспрессионный кластер для RUP3. Вкратце, кодирующая последовательность RUP3 клонируется в ретровирусный вектор pLNCX2 (Clontech, Cat. № 6102-1). Линию амфотропных упаковочных клеток PT-67 (Clontech, K1060-D) затем трансфицируют либо родительским вектором pLNCX2, либо pLNCX2/RUP3, с использованием Lipofectamine, и стабильные линии устанавливаются с использованием указаний, предоставляемых поставщиком PT-67. Супернатант, содержащий ретровирус, получают посредством сбора сред от полученных стабильных линий в соответствии с инструкциями производителя. Клетки Tu6, в 10 см чашке, затем инфицируют ретровирусом посредством инкубирования в растворе 1 мл вирусного супернатанта/9 мл культурных сред, содержащих 40 мкг/мл полибрена, в течение 24 ч. Затем среду заменяют на культурные среды, содержащие 300 мкг/мл G418. В конце концов, создаются клоны, устойчивые к G418, посредством кластера гена устойчивости к неомицину, присутствующего в векторе pLNCX2, таким образом, указывая на успешное встраивание ретровируса в геном Tu6. Экспрессия RUP3 в колонии Tu6/RUP3, устойчивые к G418, подтверждается посредством Нозерн-блот анализа.

Пример 9.

Секреция инсулина, стабильные линии Tu6.

Для измерения секреции инсулина из линий инсулинпродуцирующих клеток грызунов, клетки сначала культивируют в течение ночи, в глюкозадефицитных средах, не содержащих сыворотки. Затем, на следующее утро, клетки помещают в те же самые среды, куда добавляют либо 1 мМ, либо 16 мМ глюкозы. После инкубирования в течение 4 ч среды собирают и анализируют на содержание инсулина, используя Rate Insulin Enzyme-Immunoassay (EIA) System (Amersham Pharmacia Biotech, Cat. № KPN 2567). Как правило, анализ осуществляют с использованием многократных разбавлений образцов сред, чтобы убедиться, что измерения образцов попадают в границы стандартной кривой (генерируемой с использованием известных количеств инсулина), как рекомендуется производителем.

Пример 10.

РНК блот-анализ RUP3.

Для определения экспрессии RUP3 в инсулинпродуцирующие или неостровковые клетки, следующие линии клеток получают и культивируют в соответствии с указаниями, приводимыми American Type Culture Collection или указанным поставщиком.

| Линия клеток | Поставщик | Cat. № |
|---------------|----------------------------------|----------|
| HIT-T15 | American Type Culture Collection | CRL-1777 |
| NIT-1 | American Type Culture Collection | CRL-2055 |
| RIN-5F | American Type Culture Collection | CRL-2058 |
| Tu-6 | Ole Madsen, Hagedorn Res. Lab. | N/A |
| α TC-9 | American Type Culture Collection | CRL-2350 |
| RTN-14B | American Type Culture Collection | CRL-2059 |
| ARIP | American Type Culture Collection | CRL-1674 |
| AR42J | American Type Culture Collection | CRL-1492 |
| Panc-1 | American Type Culture Collection | CRL-1469 |
| BxPc-3 | American Type Culture Collection | CRL-1687 |
| 293 | Q-Biogene | AES0503 |
| NIH-3T3 | American Type Culture Collection | CRL-1658 |

РНК в целом изолируют из каждой из этих линий клеток с использованием TRIZOL (Invitrogen, Cat № 15596-018), подвергают электрофорезу на агароза/формальдегидном геле, и РНК-блот приготавливают с использованием стандартных методик молекулярной биологии. Радиоактивно меченый зонд RUP3, соответствующий полной кодирующей последовательности RUP3, приготавливают с использованием Prime-It II Random Primer Labeling Kit (Stratagene, Cat № 300385). Денатурированный зонд, 10 мл раствора ExpressHyb (Clontech, Cat № 8015-2) и РНК блот инкубируют в гибридизационной печи, промывают и экспонируют для пленки с использованием стандартных процедур молекулярной биологии.

Пример 11.

Анализ связывания рецепторов.

В дополнение к способам, описанным выше, другие средства для оценки исследуемого соединения заключаются в определении сродства к связыванию рецептора RUP3. Этот тип анализа, как правило, требует радиоактивно меченого лиганда для рецептора RUP3. При невозможности использования известных лигандов для рецептора RUP3 и радиоактивных меток для него, соединения формулы (Ia) могут метиться радиоактивным изотопом и использоваться при анализе для оценки сродства исследуемого соединения к рецептору RUP3.

Радиоактивно меченое соединение RUP3, как здесь описано, может использоваться при скрининговом анализе для идентификации/оценки соединений. В общих терминах, вновь синтезированное или идентифицируемое соединение (т.е. исследуемое соединение) может оцениваться на его способность к уменьшению связывания "радиоактивно меченого соединения формулы (Ia)" с рецептором RUP3. Соответственно, способность конкурировать с "радиоактивно меченым соединением формулы (Ia)" или радиоактивно меченым лигандом RUP3 за связывание с рецептором RUP3 непосредственно коррелирует со сродством к связыванию исследуемого соединения с рецептором RUP3.

Протокол анализа для определения связывания рецептора для RUP3.

А. Приготовление рецептора RUP3.

Клетки 293 (почки человека, ATCC), неустойчиво трансфицированные 10 мкг рецептора RUP3 человека и 60 мкл Lipofectamine (на 15-см чашку) выращивают в чашке в течение 24 ч (конфлюентность 75%) с переменной сред и удаляют с помощью 10 мл/чашку буфера Hepes-EDTA (20 mM Hepes + 10 mM EDTA, pH 7,4). Затем клетки центрифугируют в центрифуге Beckman Coulter, в течение 20 минут, при 17000 об/мин (ротор JA-25.50). После этого, лепешку повторно суспендируют в 20 mM Hepes + 1 mM EDTA, pH 7,4 и гомогенизируют с помощью 50 мл гомогенизатора Dounce, и опять центрифугируют. После удаления супернатанта, лепешки хранят при -80°C, до использования при анализе связывания. Когда они используются при анализе, мембраны оттаивают на льду в течение 20 мин, а затем добавляют 10 мл буфера для инкубирования (20 mM Hepes, 1 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, pH 7,4). Затем мембраны встряхивают для повторного суспендирования сырой лепешки мембран и гомогенизируют с помощью гомогенизатора Brinkmann PT-3100 Politron в течение 15 с, на делении шкалы 6. Концентрация мембранного белка определяется с использованием анализа белка BRL Bradford.

В. Анализ связывания.

Для связывания в целом, общий объем 50 мкл соответственно разбавленных мембран (разбавляют в буфере для анализа, содержащем 50 mM трис-HCl (pH 7,4), 10 mM MgCl₂, и 1 mM EDTA; 5-50 мкг белка) добавляют в 96-луночные полипропиленовые планшеты для микротитрования, с последующим добавлением 100 мкл буфера для анализа и 50 мкл радиоактивно меченого лиганда RUP3. Для неспецифического связывания, 50 мкл буфера для анализа добавляют вместо 100 мкл, и дополнительные 50 мкл 10 мкМ холодного RUP3 добавляют перед добавлением 50 мкл радиоактивно меченого лиганда RUP3. Затем планшеты инкубируют при комнатной температуре в течение 60-120 мин. Реакция связывания завершается посредством фильтрования планшетов для анализа через фильтровальный планшет Microplate De-

vices GF/C Unifilter с 96-луночным планшетным харвестером Brandell, с последующей промывкой холодным 50 мМ Трис HCl, pH 7,4, содержащим 0,9% NaCl. Затем, дно фильтровального планшета герметизируют, добавляют в каждую лунку по 50 мкл Optiphase Supermix, верхнюю часть планшетов герметизируют и осуществляют отсчеты планшетов в сцинтиляционном счетчике Trilux MicroBeta. Для конкурентных исследований соединений, вместо добавления 100 мкл буфера для анализа, по 100 мкл соответственно разбавленного исследуемого соединения добавляют в соответствующие лунки, с последующим добавлением 50 мкл радиоактивно меченого лиганда RUP3.

С. Вычисления.

Исследуемое соединения сначала анализируют при 1 и 0,1 мкМ, а затем, в некотором диапазоне концентраций, выбираемом таким образом, что доза в середине его вызвала бы примерно 50% ингибирование связывания радиоактивно меченого лиганда RUP3 (т.е. IC₅₀). Специфическое связывание в отсутствие исследуемого соединения (B₀) представляет собой разность общего связывания (B_T) минус неспецифическое связывание (NSB), и, подобным же образом, специфическое связывание (в присутствии исследуемого соединения) (B) представляет собой разность связывания замещения (B_D) минус неспецифическое связывание (NSB). IC₅₀ определяется по кривой реакции ингибирования, графика зависимости % B/B₀ от концентрации исследуемого соединения, в двойном логарифмическом масштабе.

K_i вычисляют посредством преобразования Cheng and Prustoff

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_D),$$

где [L] представляет собой концентрацию радиоактивно меченого лиганда RUP3, используемого при анализе, и K_D представляет собой константу диссоциации радиоактивно меченого лиганда RUP3, определяемую независимо при тех же условиях связывания.

Химия

Синтез соединений по настоящему изобретению

Пример 12.

Иллюстрируемый синтез соединений формулы (Ia) показан на фиг. 6, где символы имеют такие же определения, как используются в настоящем описании. Получение N-оксидов хорошо известно в данной области, они включают в себя, но не ограничиваются этим, пиридины, пиримидины и т.п. Например, N-оксиды могут быть получены при нормальном или повышенном давлении, в присутствии окисляющего агента, такого как перекись водорода, перуксусная кислота, пербензойная, м-хлорпербензойная кислота (mCPBA), озон, кислород и т.п., в присутствии или отсутствие растворителя, такого как хлороформ, дихлорметан, уксусная кислота, трифторуксусная кислота и т.п., или их смесей.

Химия: спектры протонного ядерного магнитного резонанса (¹H ЯМР) регистрируются на Varian Mercury Vx-400, снабженном 4 ядерным автоматически переключающимся зондом, и z-градиентом, или Bruker Avance-400, снабженным QNP (Quad Nucleus Probe) или BBI (Broad Band Inverse) и z-градиентом. Химические сдвиги проводятся в миллионных долях (м.д.), при этом остаточный сигнал растворителя используется в качестве опорного сигнала. Сокращенные наименования ЯМР используются следующим образом: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квинтет, m = мультиплет, br = уширенный. Микроволновое облучение осуществляют с использованием Smith Synthesizer (Personal Chemistry). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) осуществляют на силикагеле 60 F₂₅₄ (Merck), препаративную тонкослойную хроматографию (преп ТСХ) осуществляют на 1 мм пластинах, покрытых силикагелем 60 A PK6F (Whatman), и колоночную хроматографию осуществляют на колонке с силикагелем, с использованием Kieselgel 60, 0,063-0,200 мм (Merck). Выпаривание осуществляют в вакууме, на ротаторном испарителе Buchi. Celite 545® используют во время фильтрования на палладию.

Спектры ЖХ-МС: 1) IBM-совместимый персональный компьютер: насосы для ВЭЖХ: LC-10AD VP, Shimadzu Inc.; контроллер системы ВЭЖХ SC1-10A VP, Shimadzu Inc; УФ детектор: SPD-10A VP, Shimadzu Inc; Автоматический сборник фракций: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; Масс-спектрометр: API 150EX с источником Turbo Ion Spray, AB/MDS Sciex; Программное обеспечение: Analyst 1,2,

2) Макинтош: насосы для ВЭЖХ: LC-8A VP, Shimadzu Inc; контроллер системы ВЭЖХ: SC1-10A VP, Shimadzu Inc. УФ-детектор: SPD-10A VP, Shimadzu Inc; Автоматический сборник фракций: 215 Liquid Handler, Gilson Inc; Масс-спектрометр: API 150EX с источником Turbo Ion Spray, AB/MDS Sciex, программное обеспечение: Masschrom 1.5.2.

Соединение A1.

Этиловый эфир 1-[6-(4-имидазол-1-илфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Общий способ 1: смесь этилового эфира 1-(6-хлор-5-нитропиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (63 мг, 0,2 ммоль), 4-имидазол-1-илфенола (42 мг, 0,26 ммоль) и карбоната калия (36 мг, 0,26 ммоль, 1 эквивалент) в безводном ДМФ (1 мл) нагревают до 90°C в течение ночи. Полученный остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (гексан:этилацетат = 1:1), с получением этилового эфира 1-[6-(4-имидазол-1-илфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты [A1] в виде желтого твердого продукта (80 мг, 92%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 3,22

(т, 2H), 3,96-4,03 (м, 2H), 4,15 (кв, 2H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,46 (т, 1H), 7,55-7,59 (м, 3H), 8,17 (с, 1H), 8,90-8,92 (м, 1H).

Точная масса, вычислено для $C_{21}H_{22}N_6O_5$ 438,17, найдено 439,2 (MH^+).

Промежуточное соединение этиловый эфир 1-(6-хлор-5-нитропиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты получают с помощью следующего общего способа 2.

Общий способ 2. Добавление замещенных пиперидинов к дихлор-5-нитропиримидину.

Соединение 2,6-дихлор-5-нитропиримидин (500 мг, 2,57 ммоль) растворяют в дихлорметане (40 мл) и охлаждают до 0°C. К нему добавляют диизопропилэтиламин (0,54 мл, 3,08 ммоль), а затем, по каплям, раствор сложного пиперидин-4-этилового эфира (3,69 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, а затем концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (гексан:этилацетат = 1:1) дает соединение A1a, этиловый эфир 1-(6-хлор-5-нитропиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты в виде желтого твердого продукта (466 мг, 60%).

1H ЯМР (DMCO, 400 МГц) δ 1,57-1,63 (м, 2H), 1,91-1,95 (м, 2H), 2,72-2,74 (м, 1H), 3,17(т, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,84-3,89 (м, 2H), 8,46 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $C_{11}H_{13}ClN_4O_4$ 300,06, найдено 301,2 (MH^+).

Соединения A2-A155 получают аналогичным способом, как описано для соединения A1 выше.

Соединение A2.

Этиловый эфир 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Общий способ 3. 4,6-Дихлор-5-нитропиримидин (5,00 г, 25,7 ммоль) и диизопропилэтиламин (7,66 мл, 43,9 ммоль) растворяют в дихлорметане (17,0 мл). Смесь перемешивают на ледяной бане и по каплям добавляют пиперидин-4-этиловый эфир (3,33 мл, 43,9 ммоль), растворенный в дихлорметане (17,0 мл). Смесь нагревают до комнатной температуры, и через 30 мин желаемый продукт наблюдают с помощью ЖХ-МС, m/z 315 ($M+H^+$). Растворитель удаляют при пониженном давлении, сырой продукт растворяют в диоксане (20 мл), последовательно добавляют диизопропилэтиламин (6,31 мл, 36,22 ммоль) и 2-метил-5-трифторметил-2H-3-гидроксипиразол (3,60 г, 21,73 ммоль), и смесь нагревают при 90°C в течение 18 ч. Извлечение дает сырое красное масло. Очистка с помощью флэш-хроматографии (0-35% простой диэтиловый эфир/гексан). Выход 58,47% желтого твердого продукта.

1H ЯМР (400 МГц, DMCO) δ (м.д.): 8,34 (с, 1H); 6,71 (с, 1H); 4,07 (м, 2H); 3,88 (д, 9 2H); 3,70 (с, 3H); 3,27 (м, 2H); 2,72 (м, 1H); 1,94 (м, 2H); 1,62 (м, 2H); 1,18 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 444,3 ($M+H^+$, 100%).

Соединение A3.

Этиловый эфир 1-[6-(4-метансульфонилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Следуя общей процедуре, [способ 1], получают соединение A3 в виде желтого твердого продукта (52%).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 3,35-4,05 (м, 16H), 4,15 (кв, 2H), 7,55-7,58 (м, 2H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,88-7,92 (м, 2H), 7,95 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $C_{24}H_{32}N_6O_6S$ 532,21, найдено 533,3 (MH^+).

Соединение A4.

Этиловый эфир 1-[6-(бензо[1,2,5]оксадиазол-5-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Следуя общей процедуре [способ 1], получают соединение A4 в виде коричневого твердого продукта (65%).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 4,02-4,05 (м, 2H), 4,14 (кв, 2H), 7,22 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 8,16 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $C_{18}H_{18}N_6O_6$ 414,13, найдено 415,3 (MH^+).

Соединение A5.

Этиловый эфир 1-{6-[4-(2-метоксикарбонил)ацетил]фенокси}-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1]. Флэш-хроматография (гексан:этилацетат = 2:1) дает соединение A5 в виде желтого твердого продукта (250 мг, 65%).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,78-1,88 (м, 2H), 1,95-2,05 (м, 2H), 2,62-2,70 (м, 1H), 3,22 (т, 2H), 3,76 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 4,02-4,08 (м, 2H), 4,18 (кв, 2H), 7,25 (д, 2H), 8,00 (д, 2H), 8,22 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $C_{22}H_{24}O_8$ 472,16, найдено 473,4 (MH^+).

Соединение A6.

Этиловый эфир 1-[5-амино-6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Общий способ 4.

A2 (100 мг, 0,225 ммоль) растворяют в этаноле (8,0 мл), в реакционную емкость при перемешивании добавляют 5% Pd/C (0,1 ммоль). Смесь продувают водородом и через 15 мин наблюдают желаемый

продукт А6 с помощью ЖХ-МС. Фильтрация с последующим удалением растворителя при пониженном давлении дает твердый продукт, который очищают путем фильтрации через слой двуокиси кремния, с использованием 50% этилацетата/гексана в качестве растворителя. Выход 32,13%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м.д.): 8,34 (с, 1H); 6,71 (с, 1H); 4,07 (м, 2H); 3,88 (д, 2H); 3,70 (с, 2H); 3,30 (с, 3H); 2,23 (м, 2H); 2,72 (м, 1H); 1,95 (м, 2H); 1,62 (м, 2H); 1,17 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 415,3 (M^+H^+ , 100%).

Соединение А7.

Этиловый эфир 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-(2,2,2-трифтор-ацетиламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Общий способ 5.

А6 (50 мг, 0,12 ммоль) и диизопропиламин (0,83 мл, 0,476 ммоль) растворяют в безводном дихлорметане (2,0 мл) и по каплям добавляют избыток $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ при 0°C. Перемешивают при комнатной температуре, поддерживают в течение 12 ч. Очистка с помощью RP-ВЭЖХ (на колонке RP). Выход 46% белого твердого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м.д.): 8,36 (с, 1H); 6,73 (с, 1H); 4,06 (м, 2H); 3,89 (д, 2H); 3,72 (с, 3H); 3,23 (м, 2H); 2,73 (м, 1H); 1,97 (м, 2H); 1,62 (м, 2H); 1,17 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 511,3 (M^+H^+ , 100%).

Соединение А8.

1-[2-Амино-5-формил-6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил эфир пропионовой кислоты.

Общий способ 6.

4,6-Дихлор-2-амино-5-формилпиримидин (1,90 г, 9,89 ммоль) и диизопропилэтиламин (3,30 мл, 18,95 ммоль) растворяют в безводном 1,4-диоксане (25,0 мл). Смесь перемешивают на ледяной бане и добавляют по каплям пиперидин-4-этиловый эфир (1,46 мл, 9,47 ммоль), растворенный в диоксане (25,0 мл). Смесь доводят до комнатной температуры и через 30 мин желаемый продукт наблюдают с помощью ЖХ-МС, m/z 313 (M^+H^+). Растворитель удаляют при пониженном давлении и сырой остаток растворяют в диоксане (20 мл), к нему добавляют диизопропилэтиламин (6,31 мл, 36,22 ммоль) и 2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-ол (3,95 г, 23,77 ммоль). Смесь нагревают при 90°C в течение 18 ч. Извлечение водой дает бледно-оранжевый твердый продукт. Перекристаллизация из простого эфира и гексана, с последующим фильтрованием твердого продукта, дает белые кристаллы. Выход 50,28%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м.д.): 9,90 (с, 1H); 7,42 (д, 2H); 6,76 (с, 1H); 4,09 (м, 2H); 3,95 (д, 2H); 3,76 (с, 3H); 3,09 (м, 2H); 2,63 (м, 1H); 1,90 (м, 2H); 1,66 (м, 2H); 1,19 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 443 (M^+H^+ , 100%).

Соединение А9.

Этиловый эфир 4-[6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты.

[Способ 3]. Очистка с помощью флэш-хроматографии (5-30% этилацетат/гексан). Выход 33% желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м.д.): 8,38 (с, 1H); 6,71 (с, 1H); 4,04 (м, 2H); 3,88 (д, 2H); 3,70 (с, 3H); 3,54 (м, 2H); 3,42 (м, 2H); 3,29 (м, 2H); 1,18 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 446,2 (M^+H^+ , 100%).

Соединение А10.

Метилловый эфир 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 3]. Флэш-хроматография (гексан:этилацетат = 2:1) дает соединение А10 в виде желтого твердого продукта (173 мг, 30%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,80-1,88 (м, 2H), 2,02-2,12 (м, 2H), 2,72-2,74 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,94-4,06 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 8,25 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5$ 430,12, найдено 431,4 (MH^+).

Соединение А11.

2,6-Диметил-4-[6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]-морфолин.

[Способ 3]. Очистка с помощью флэш-хроматографии (0-30% этилацетат/гексан). Выход 57% желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м.д.): 8,37 (с, 1H); 6,71 (с, 1H); 3,83 (м, 2H); 3,72 (с, 3H); 3,62 (м, 2H); 2,81 (м, 2H); 1,12 (т, 6H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 403 (M^+H^+ , 100%).

Соединение А12.

Этиловый эфир 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-3-карбоновой кислоты.

[Способ 3]. Очистка с помощью флэш-хроматографии (0-50% этилацетат/гексан). Выход 50% жел-

того масла.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м.д.): 8,36 (с, 1H); 6,72 (с, 1H); 4,08 (м, 2H); 3,98 (м, 2H); 3,72 (с, 3H); 3,58 (м, 1H); 3,45 (м, 1H); 2,69 (м, 1H); 1,99 (м, 1H); 1,76 (м, 2H); 1,57 (м, 1H); 1,17 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 445 (M^+H^+ , 100%).

Соединение А13.

Этиламин 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1]. Очистка с помощью ВЭЖХ. Выход 16%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,17 (с, 1H); 6,43 (с, 1H); 4,06 (м, 2H); 3,72 (с, 3H); 3,12 (м, 2H); 2,58 (м, 3H); 1,88 (м, 4H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 416,1 (M^+H^+ , 100%).

Соединение А14.

Этиловый эфир 1-[6-(2-метил-5-фенил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1]. Продукт очищают с помощью колоночной хроматографии на двуокиси кремния (Biotope) с использованием гексана/этилацетата (7:3).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,23 (с, 1H, пиримидин); 7,78 (д, 2H), 7,40-7,35 (дд, 2H), 6,50 (с, 1H), 4,20 (кв, 2H), 4,10-4,00 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,30-3,20 (м, 2H), 2,70-2,60 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 2H), 2,95-2,80 (м, 2H), 1,30 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5$: m/z 453,2 (M^+H^+ , 100%).

Соединение А15.

4-(2-Метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-пиперидин-1-илпиримидин.

[Способ 3]. Продукт очищают с помощью препаративной ТСХ с использованием гексана/этилацетата (7:3).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,20 (с, 1H, пиримидин); 6,45 (с, 1H); 3,80 (с, 3H, CH_3); 3,60-3,50 (м, 4H); 1,75-1,60 (м, 5H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$: m/z 373 (M^+H^+ , 100%).

Соединение А16.

Этиловый эфир 1-[5-Нитро-6-(2-трифторметилбензилокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Общий способ 7.

Этиловый эфир 1-(6-хлор-5-нитропиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты 1 (0,22 г, 0,63 ммоль) и 2-(трифторметанол)бензиловый спирт (0,11 г, 1,26 ммоль) растворяют в ДМФ при комнатной температуре. Добавляют гидрид натрия (30 мг, 1,26 ммоль) и смесь перемешивают при 40°C в течение 30 мин. Смесь разбавляют 10% водным раствором HCl и дважды экстрагируют EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью препаративной ЖХ-МС.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,20 (с, 1H); 7,63 (т, 2H); 7,55 (т, 1H); 7,39 (т, 1H); 5,63 (с, 2H); 4,13 (кв, 2H); 3,95 (д, 2H); 3,14 (т, 2H); 2,54 (м, 1H); 1,98 (м, 2H); 1,79 (м, 2H); 1,24 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$: m/z 454 (M^+H^+ , 100%).

Соединение А17.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(3-трифторметилбензилокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты

[Способ 7]. Остаток очищают с помощью препаративной ТСХ с использованием гексана/этилацетата (3/1, объем/объем).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,22 (с, 1H); 7,66 (с, 1H); 7,58 (т, 2H); 7,49 (т, 1H); 5,52 (с, 2H); 4,15 (кв, 2H); 3,62 (м, 2H); 3,15 (т, 2H); 2,60 (м, 1H); 2,00 (м, 2H); 1,80 (м, 2H); 1,27 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$: m/z 469 (M^+H^+ , 100%).

Соединение А18.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметилбензилокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 7]. Остаток очищают с помощью препаративной ТСХ с использованием гексана/этилацетата (3/1, объем/объем).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,20 (с, 1H); 7,62 (д, 2H); 7,52 (д, 2H); 5,52 (с, 2H); 4,1 (кв, 2H); 3,96 (м, 2H); 3,15 (т, 2H); 2,58 (м, 1H); 2,01 (м, 2H); 1,81 (м, 2H); 1,25 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$: m/z 454 (M^+H^+ , 100%).

Соединение А19.

Этиловый эфир 1-[5-бром-6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Общий способ 8. Смесь этилового эфира 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (150 мг, 0,37 ммоль) и NBS (N-

бромсукцинимид) (65 мг, 0,37 ммоль) в ДМФ (3 мл) перемешивают при 60°C в течение 2 дней. Смесь гасят тиосульфатом натрия и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат с помощью безводного сульфата натрия и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (гексан:этилацетат = 3:1) дает соединение A19 в виде белого твердого продукта (100 мг, 57%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,78-1,88 (м, 2H), 1,95-2,05 (м, 2H), 2,57-2,62 (м, 1H), 3,17 (т, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,18 (кв, 2H), 4,22-4,33 (м, 2H), 6,41 (с, 1H), 8,22 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrF}_3\text{N}_5\text{O}_3$ 477,06, найдено 478,0 (MH^+).

Соединение A20.

Этиловый эфир 1-[5-ацетиламино-6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Соединение A21.

Этиловый эфир 1-[5-диацетиламино-6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Общий способ 9. Смесь соединения A6 (100 мг, 0,24 ммоль) и уксусного ангидрида (0,1 мл, 1 ммоль) в пиридине (5 мл) нагревают до 60°C в течение трех дней. Смесь концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (гексан:этилацетат = 1:1) дает соединение A20a (7 мг, 7%) и A20b (40 мг, 34%), оба в виде желтого масла.

Соединение A20a.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,33 (т, 3H), 1,77-1,85 (м, 2H), 1,95-2,05 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,55-2,62 (м, 1H), 3,16 (т, 2H), 3,76 (с, 3H), 4,06-4,22 (м, 4H), 6,24 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 8,22 (с, 1H). Точная масса, вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4$ 456:17, найдено 457,2 (MH^+).

Соединение A20b.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,25 (т, 3H), 1,77-1,85 (м, 2H), 1,95-2,05 (м, 2H), 2,37 (с, 6H), 2,55-2,62 (м, 1H), 3,18 (т, 2H), 3,66 (с, 3H), 4,06-4,22 (м, 4H), 6,24 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 8,25 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5$ 498,18, найдено 499,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение A22.

1-[6-(2-Метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновая кислота.

[Способ 3]. Очистка части сырого продукта с помощью ВЭЖХ. Выход 8,58% желтого твердого продукта.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ (м.д.): 8,33 (с, 1H); 6,71 (с, 1H); 3,88 (м, 2H); 3,70 (с, 3H); 3,22 (м, 2H); 2,63 (м, 1H); 1,93 (м, 2H); 1,59 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 417 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение A23.

Этиловый эфир 1-{5-нитро-6-[2-(2-трифторметилфенил)этокси]пиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 7]. Остаток очищают с помощью препаративной ТСХ с использованием гексана/этилацетата (9/1, объем/объем).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,63 (с, 1H); 7,45 (м, 4H); 4,16 (кв, 2H); 4,03 (м, 2H); 3,89 (т, 2H); 3,08 (т, 2H); 3,20 (т, 2H); 2,55 (м, 1H); 2,03 (м, 2H); 1,80 (м, 2H); 1,28 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$: m/z 468 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение A24

Этиловый эфир 1-{5-нитро-6-[2-(3-трифторметилфенил)этокси]пиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 7]. Остаток очищают с помощью препаративной ТСХ с использованием гексана/этилацетата (9/1, объем/объем).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,63 (с, 1H); 7,45 (м, 4H); 4,16 (кв, 2H); 4,03 (м, 2H); 3,89 (т, 2H); 3,08 (т, 2H); 3,20 (т, 2H); 2,55 (м, 1H); 2,03 (м, 2H); 1,80 (м, 2H); 1,28 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$: m/z 468 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение A25.

Этиловый эфир 1-[5-ди(метансульфонил)амино-6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Общий способ 10: соединение A6 (150 мг, 0,36 ммоль) растворяют в дихлорметане (5 мл). К нему добавляют DIEA (0,125 мл) и метансульфоновый ангидрид (94 мг, 0,54 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, гасят водой и экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои сушат в вакууме и очищают с помощью ВЭЖХ, с получением соединения A25 в виде желтого твердого продукта (24 мг, 12%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,95 (м, 2H), 2,05-2,15 (м, 2H), 2,60-2,68 (м, 1H), 3,38 (т, 2H), 3,50 (с, 6H), 3,79 (с, 3H), 4,17 (кв, 2H), 4,44-4,55 (м, 2H), 6,24 (с, 1H), 8,22 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2$ 570,12, найдено 571,3 (MH^+).

Соединение А26.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(3-трифторметилфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1]. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (Biotage) с использованием 10% гексана/этилацетата.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,16 (с, 1H); 7,53 (м, 2H); 7,41 (с, 1H); 7,02 (д, 1H); 4,16 (кв, 2H); 4,01 (м, 1H); 3,21 (т, 2H); 2,97 (с, 9H); 2,90 (с, 9H); 2,63 (м, 1H); 2,02 (м, 2H); 1,85 (м, 4H); 1,27 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$: m/z 440 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А27.

Этиловый эфир 1-[5-метил-6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Общий способ 11.

Смесь А19 (100 мг, 0,21 ммоль), метилбороновой кислоты (25 мг, 0,42 ммоль), дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладия (II) (15 мг, 0,021 ммоль) и карбоната калия (87 мг, 0,62 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл) нагревают до 100°C в атмосфере азота, в течение ночи. Смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои сушат с помощью безводного сульфата натрия и концентрируют в вакууме. Флэш-хроматография (гексан:этилацетат = 3:1) дает соединение А27 в виде масла (20 мг, 23%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,82-1,94 (м, 2H), 1,97-2,05 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,57-2,62 (м, 1H), 3,02 (т, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,82-3,88 (м, 2H), 4,18 (кв, 2H), 6,34 (с, 1H), 8,22 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ 413,17, найдено 414,4 (MH^+).

Соединение А28.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(2-трифторметилфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1]. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (Biotage) с использованием 10% гексана/этилацетата. Выход 74%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,14 (с, 1H); 7,70 (д, 1H); 7,62 (т, 1H); 7,38 (т, 1H); 7,26 (д, 1H); 4,17 (кв, 2H); 4,03 (м, 2H); 3,23 (т, 2H); 2,63 (м, 1H); 2,04 (м, 2H); 1,85 (м, 2H); 1,28 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$: m/z 440 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А29.

Этиловый эфир 1-[1-[5-нитро-6-(4-трифторметил)фенокси]пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1]. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (Biotage) с использованием 10% гексана/этилацетата. Выход 58%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,01 (с, 1H); 7,47 (д, 2H); 6,93 (д, 2H); 4,16 (кв, 2H); 4,05 (м, 2H); 3,23 (т, 2H); 2,66 (м, 1H); 2,09 (м, 2H); 1,93 (м, 2H); 1,28 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$: m/z 440 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А30.

Этиловый эфир 1-[6-(4-фторфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1]. Выход 0,016 г, 16%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,17 (с, 1H); 7,10 (м, 4H); 4,18 (кв, 2H); 4,03 (м, 2H); 3,22 (м, 2H); 2,63 (м, 1H); 2,03 (м, 2H); 1,84 (м, 2H); 1,29 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 391 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А31.

Этиловый эфир 1-[6-(2,5-диметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 3]. Продукт очищают с помощью колоночной хроматографии на двуокиси кремния (Biotage) с использованием гексана/этилацетата (7:3).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,23 (с, 1H, пиримидин); 5,97 (с, 1H), 4,20 (кв, 2H), 4,10-4,00 (м, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,30-3,20 (м, 2H), 2,70-2,60 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 2,00 (м, 2H), 1,95-1,90 (м, 2H), 1,30 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_5$: m/z 391,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А32.

Этиловый эфир 1-[6-(4-бромфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1]. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии [SiO_2 ; EtOAc/гексан; 50:50]. Выход 0,010 г, 9%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,17 (с, 1H); 7,52 (д, 2H); 7,03 (д, 2H); 4,17 (кв, 2H); 4,02 (м, 2H); 3,22 (м, 2H); 2,63 (м, 1H); 2,03 (м, 2H); 1,84 (м, 2H); 1,29 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 452, 453 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А33.

Этиловый эфир 1-[6-(4-хлорфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1]. Выход 0,009 г, 9%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,17 (с, 1H); 7,37 (д, 2H); 7,08 (д, 2H); 4,17 (м, 2H); 4,03 (м, 2H); 3,22 (м, 2H); 2,64 (м, 1H); 2,03 (м, 2H); 1,84 (м, 2H); 1,29 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 407 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А34.

Этиловый эфир 1-[6-(4-карбамоилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Общий способ 1а. Смесь соединения 7 (63 мг, 0,2 ммоль), 4-гидроксibenзолкарбоксамида (35 мг, 0,26 ммоль) и карбоната калия (36 мг, 0,26 ммоль) в ДМФ (1 мл) нагревают в СВЧ печи, в течение 2 мин, при 80°C. Следуя общей процедуре, получают соединение А34 в виде желтого твердого продукта (65%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,19 (т, 3H), 1,70-1,80 (м, 2H), 1,98-2,03 (м, 2H), 2,65-2,80 (м, 1H), 3,22 (т, 2H), 3,82-3,96 (м, 2H), 4,07 (кв, 2H), 7,25 (д, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,92 (д, 2H), 8,00 (с, 1H), 8,20 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_6$ 415,15, найдено 416,2 (MH^+).

Соединение А35.

Этиловый эфир 1-{6-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А35 в виде желтого твердого продукта (71%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,70-1,80 (м, 2H), 1,98-2,03 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 2,94 (т, 2H), 3,22 (т, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,62 (т, 2H), 3,96-4,03 (м, 2H), 4,15 (кв, 2H), 7,05 (д, 2H), 7,25 (д, 2H), 8,17 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$ 430,19, найдено 431,4 (MH^+).

Соединение А36.

Этиловый эфир 1-[6-(4-циклопентилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А36 в виде желтого твердого продукта (58%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,58-1,92 (м, 8H), 1,98-2,15 (м, 4H), 2,65-2,75 (м, 1H), 3,00 (квintет, 1H), 3,22 (т, 2H), 3,96-4,03 (м, 2H), 4,15 (кв, 2H), 7,04 (д, 2H), 7,25 (д, 2H), 8,18 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5$ 440,21, найдено 441,2 (MH^+).

Соединение А37.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-пиррол-1-илфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А37 в виде желтого твердого продукта (77%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 3,22 (т, 2H), 3,96-4,03 (м, 2H), 4,15 (кв, 2H), 6,36 (д, 2H), 7,04 (д, 2H), 7,19 (д, 2H), 7,40 (д, 2H), 8,18 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$ 437,17, найдено 438,2 (MH^+).

Соединение А38.

Этиловый эфир 1-[6-(4-бензоилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А38 в виде желтого твердого продукта (70%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 3,22 (т, 2H), 3,96-4,03 (м, 2H), 4,15 (кв, 2H), 7,24-7,28 (м, 2H), 7,46-7,51 (м, 2H), 7,58-7,62 (м, 1H), 7,78-7,82 (м, 2H), 7,87-7,90 (м, 2H), 8,21 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6$ 476,17, найдено 477,2 (MH^+).

Соединение А39.

Этиловый эфир 1-{6-[4-(4-гидроксibenзолсульфонил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А39 в виде желтого твердого продукта (51%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 3,22 (т, 2H), 3,96-4,03 (м, 2H), 4,15 (кв, 2H), 6,82 (д, 2H), 7,25 (д, 2H), 7,78 (д, 2H), 7,96 (д, 2H), 8,13 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ 528,13, найдено 529,2 (MH^+).

Соединение А40.

Этиловый эфир 1-[6-(4'-цианофенил-4-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А40 в виде желтого твердого продукта.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 3,22

(т, 2H), 3,96-4,03 (м, 2H), 4,15 (кв, 2H), 7,24-7,26 (м, 2H), 7,61-7,78 (м, 6H), 8,19 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $C_{25}H_{23}N_5O_5$ 473,17, найдено 473,3 (MH^+).

Соединение A41.

Этиловый эфир 1-[6-(2-амино-4-этансульфонилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1a]. Следуя общей процедуре, получают соединение A41 в виде желтого твердого продукта.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 3,14 (кв, 2H), 3,40 (т, 2H), 3,96-4,03 (м, 2H), 4,18 (кв, 2H), 7,18 (д, 2H), 7,68 (д, 1H), 7,72 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 10,35 (с, 2H).

Точная масса, вычислено для $C_{20}H_{25}N_5O_7S$ 479,15, найдено 480,0 (MH^+).

Соединение A42.

Этиловый эфир 1-{6-[4-(5-гидрокси-пиримидин-2-ил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1a]. Следуя общей процедуре, получают соединение A42 в виде желтого твердого продукта.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 3,14 (кв, 2H), 3,40 (т, 2H), 3,96-4,03 (м, 2H), 4,18 (кв, 2H), 7,36 (д, 2H), 8,20 (с, 1H), 8,38 (д, 2H), 8,77 (с, 2H).

Точная масса, вычислено для $C_{22}H_{22}N_6O_6$ 466,16, найдено 467,2 (MH^+).

Соединение A43.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-сульфофенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1a]. Следуя общей процедуре, получают соединение A43 в виде желтого твердого продукта.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 3,14 (кв, 2H), 3,40 (т, 2H), 3,70-3,82 (м, 2H), 4,05 (кв, 2H), 7,12 (д, 2H), 7,60 (д, 2H), 8,20 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $C_{18}H_{19}N_4O_8SNa$ 474,08, найдено 475 ($M+H^+$).

Соединение A44.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1a]. Следуя общей процедуре, получают соединение A44 в виде желтого твердого продукта.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 3,22 (т, 2H), 3,96-4,03 (м, 2H), 4,15 (кв, 2H), 7,33 (д, 2H), 7,73 (д, 2H), 8,17 (с, 2H), 8,69 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $C_{20}H_{21}N_7O_5$ 439,16, найдено 440,4 (MH^+).

Соединение A45.

Этиловый эфир 1-[6-(4-карбамоилметилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты

[Способ 1a]. Следуя общей процедуре, получают соединение A45 в виде желтого твердого продукта.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,2 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 3,22 (т, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,96-4,03 (м, 2H), 4,15 (кв, 2H), 7,17(д, 2H), 7,38 (д, 2H), 8,17 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $C_{20}H_{23}N_5O_6$ 429,16, найдено 430,3 (MH^+).

Соединение A46.

Этиловый эфир 1-{6-[4-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1a]. Следуя общей процедуре, получают соединение A46 в виде желтого твердого продукта.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 3,22 (т, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,96-4,03 (м, 2H), 4,15 (кв, 2H), 7,26-7,29 (м, 2H), 7,52-7,55 (м, 2H), 7,82 (дд, 2H), 7,94 (дд, 2H), 8,19 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $C_{26}H_{23}N_5O_7$ 517,16, найдено 518,3 (MH^+).

Соединение A47.

Этиловый эфир 1-[6-(4'-метоксибифенил-4-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1a]. Следуя общей процедуре, получают соединение A47 в виде желтого твердого продукта.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 3,22 (т, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,96-4,03 (м, 2H), 4,15 (кв, 2H), 6,96 (д, 2H), 7,17(д, 2H), 7,54 (д, 2H), 7,60 (д, 2H), 8,17 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $C_{25}H_{26}N_4O_6$ 478,19, найдено 479,2 (MH^+).

Соединение А48.

Этиловый эфир 1-{6-[4-(2,5-диоксиимидазолидин-4-ил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А48 в виде желтого твердого продукта.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 1,28 (т, 3Н), 1,80-1,96 (м, 2Н), 2,00-2,08 (м, 2Н), 2,65-2,75 (м, 1Н), 3,22 (т, 2Н), 3,60 (с, 2Н), 3,96-4,03 (м, 2Н), 4,15 (кв, 2Н), 5,16 (с, 1Н), 5,30 (с, 1Н), 5,60 (с, 1Н), 7,26 (д, 2Н), 7,43 (д, 2Н), 8,16 (с, 1Н).

Точная масса, вычислено для C₂₁H₂₂N₆O₇ 470,15, найдено 471,1 (МН⁺).

Соединение А49.

4-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин.

[Способ 2, а затем способ 3]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает желтый твердый продукт. Выход 54,71%.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,29 (с, 1Н); 6,52 (с, 1Н); 3,80 (с, 3Н); 3,71 (м, 2Н); 2,11 (м, 2Н); 2,01 (м, 4Н).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 409,2 (М⁺Н⁺, 100%).

Соединение А50.

Этиловый эфир 1-{5-нитро-6-[4-(4-оксоциклогексил)фенокси]пиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А50 в виде желтого твердого продукта (45%).

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 1,28 (т, 3Н), 1,80-2,05 (м, 6Н), 2,21-2,24 (м, 2Н), 2,52-2,56 (м, 2Н), 2,65-2,75 (м, 1Н), 3,22 (т, 2Н), 3,60 (с, 2Н), 3,96-4,03 (м, 2Н), 4,15 (кв, 2Н), 7,10 (д, 2Н), 7,26 (д, 2Н), 8,17 (с, 1Н).

Точная масса, вычислено для C₂₄H₂₃N₄O₆ 468,2, найдено 469,2 (МН⁺).

Соединение А51.

Этиловый эфир 1-{5-нитро-6-[4-(3-оксобутил)фенокси]пиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А51 в виде желтого твердого продукта (61%).

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 1,28 (т, 3Н), 1,80-1,96 (м, 2Н), 2,00-2,08 (м, 2Н), 2,16 (с, 3Н), 2,65-2,75 (м, 1Н), 2,72-2,78 (м, 2Н), 2,82-2,90 (м, 2Н), 3,22 (т, 2Н), 3,60 (с, 2Н), 3,96-4,03 (м, 2Н), 4,15 (кв, 2Н), 7,02 (д, 2Н), 7,22 (д, 2Н), 8,17 (с, 1Н).

Точная масса, вычислено для C₂₂H₂₆N₄O₆ 442,19, найдено 443,0 (МН⁺).

Соединение А52.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-пропионилфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А52 в виде желтого твердого продукта (70%).

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 1,28 (т, 3Н), 1,80-1,96 (м, 2Н), 2,00-2,08 (м, 2Н), 2,65-2,75 (м, 1Н), 3,01 (кв, 2Н), 3,22 (т, 2Н), 3,96-4,03 (м, 2Н), 4,15 (кв, 2Н), 7,21 (д, 2Н), 8,02 (д, 2Н), 8,17 (с, 2Н).

Точная масса, вычислено для C₂₁H₂₄N₄O₆ 428,17, найдено 429,3 (МН⁺).

Соединение А53.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-илфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А53 в виде желтого твердого продукта (57%).

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 1,28 (т, 3Н), 1,80-1,96 (м, 2Н), 2,00-2,08 (м, 2Н), 2,65-2,75 (м, 1Н), 3,22 (т, 2Н), 3,96-4,03 (м, 2Н), 4,15 (кв, 2Н), 7,28 (д, 2Н), 8,10 (д, 2Н), 8,19 (с, 1Н), 8,64 (с, 1Н).

Точная масса, вычислено для C₂₀H₂₀N₆O₅S 456,12, найдено 457,2 (МН⁺).

Соединение А54.

Этиловый эфир 1-{6-[4-(2-гидроксиэтил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А54 в виде желтого твердого продукта.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 1,28 (т, 3Н), 1,80-1,96 (м, 2Н), 2,00-2,08 (м, 2Н), 2,65-2,75 (м, 1Н), 2,88 (т, 2Н), 3,05 (т, 0,5Н), 3,22 (т, 2Н), 3,87 (т, 2Н), 3,96-4,03 (м, 2Н), 4,15 (кв, 2Н), 4,55 (т, 0,5Н), 7,07(д, 2Н), 7,22 (д, 2Н), 8,15 (с, 1Н).

Точная масса, вычислено для C₂₀H₂₄N₄O₆ 416,17, найдено 417,3 (МН⁺).

Соединение А55.

{4-[6-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}фенилметанон.

Общая процедура 2, а затем способ 1а. Колоночная флэш-хроматография [гексан:этилацетат=1:1] дает промежуточное соединение в виде желтого масла (444 мг, 84%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,40 (с, 1H); 3,70 (сш, 4H); 2,1 (т, 4H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_2$ 278,04, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 279,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

[Способ 1а]. ВЭЖХ дает соединение А55 в виде желтого твердого продукта (26 мг, 59%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,25 (с, 1H); 7,90 (дд, 2H); 7,80 (дд, 2H); 7,61 (тд, 1H); 7,50 (тд, 2H); 7,26 (д, 2H); 3,75 (сш, 4H); 2,15(кв, 4H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ 440,13, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 441,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А56.

Метилловый эфир 3-{4-[6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}-3-оксопропионовой кислоты.

[Способ 1а]. ВЭЖХ дает соединение А56 в виде желтого твердого продукта (10 мг, 24%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 21 (с, 1H); 8,04 (д, 2H); 7,24 (д, 2H); 4,01 (с, 2H); 3,75 (сш, 4H); 2,15 (кв, 4H); 2,00 (сш, 3H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6$ 436,12, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 437,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А57.

2-[6-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]-5-этансульфонилфениламин.

[Способ 1а]. ВЭЖХ дает соединение А57 в виде желтого масла (31 мг, 70%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,35 (с, 1H); 8,18 (с, 1H); 7,85 (с, 1H); 7,63 (д, 1H); 7,19 (д, 1H); 3,78 (с, 4H); 3,16 (кв, 2H); 2,20 (кв, 4H); 1,21 (сш, 3H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 443,11, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 444,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А58.

4-(4-Циклопентилфенокси)-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин.

[Способ 1а]. ВЭЖХ дает соединение А58 в виде желтого твердого продукта (20 мг, 50%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,21 (с, 1H); 7,25 (д, 2H); 7,06 (д, 2H); 3,70 (с, 4H); 3,03 (кв, 1H); 2,10 (сш, 4H); 1,80 (д, 2H); 1,71 (т, 2H); 1,60 (сш, 4H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ 404,17, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 405,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А59.

Этиловый эфир 1-[6-(2,6-дихлор-4-метансульфонилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А59 в виде желтого твердого продукта (52%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 3,35-4,05 (м, 16H), 4,15 (кв, 2H), 7,55-7,58 (м, 2H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,88-7,92 (м, 2H), 7,95 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ 532,21, найдено 533,3 (MH^+).

Соединение А60.

Этиловый эфир 1-{6-[4-(4-хлорбензоил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А60 в виде желтого твердого продукта (52%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 3,35-4,05 (м, 16H), 4,15 (кв, 2H), 7,55-7,58 (м, 2H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,88-7,92 (м, 2H), 7,95 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ 532,21, найдено 533,3 (MH^+).

Соединение А61.

Этиловый эфир 1-{6-[4-(4-гидроксибензоил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А61 в виде желтого твердого продукта (52%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 3,35-4,05 (м, 16H), 4,15 (кв, 2H), 7,55-7,58 (м, 2H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,88-7,92 (м, 2H), 7,95 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ 532,21, найдено 533,3 (MH^+).

Соединение А62.

Этиловый эфир 1-[6-(4-цианометилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А62 в виде желтого твердого продукта (52%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 3,35-4,05 (м, 16H), 4,15 (кв, 2H), 7,55-7,58 (м, 2H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,88-7,92 (м, 2H), 7,95 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ 532,21, найдено 533,3 (MH^+).

Соединение А63.

(4-{6-[4-(2-Метансульфонилэтил)пиперазин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-илокси}фенил)-фенилметанол.

Общая процедура 2, а затем способ 1а. Колоночная флэш-хроматография [метанол:дихлорметан=1:9] дает промежуточное монохлор соединение в виде красного масла (124 мг, 35%). Точная масса, вычислено для $C_{11}H_{16}ClN_5O_4S$ 349,06, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 350,1 ($M+H^+$, 100%).

[Способ 1а]. Колоночная флэш-хроматография [гексан:этилацетат=2:1, затем метанол: дихлорметан=1:9] дает соединение А63 в виде желтого масла (7 мг, 14%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,13 (д, 2H); 7,91 (д, 2H); 7,80 (д, 2H); 7,60 (д, 1H); 7,50 (д, 2H); 7,21 (т, 1H); 4,03 (м, 2H); 3,71 (дш, 6H); 3,31 (сш, 2H); 3,08 (с, 3H); 3,00 (с, 2H).

Точная масса, вычислено для $C_{24}H_{25}N_5O_6S$ 511,15, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 512,1 ($M+H^+$, 100%).

Соединение А64.

4-(4-{6-[4-(2-Метансульфонилэтил)пиперазин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-илокси}фенил)бутан-2-он.

[Способ 1а]. Колоночная флэш-хроматография [гексан:этилацетат=2:1, затем метанол:дихлорметан=1:9] дает соединение А64 в виде желтого масла (6 мг, 13%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,20 (с, 1H); 7,21 (д, 2H); 7,05 (д, 2H); 3,63 (с, 4H); 3,20 (д, 2H); 3,03 (с, 3H); 2,90 (м, 4H); 2,80 (т, 2H); 2,61 (сш, 4H); 2,18 (с, 3H).

Точная масса, вычислено для $C_{21}H_{27}N_5O_6S$ 477,17, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 478,1 ($M+H^+$, 100%).

Соединение А65.

Метилловый эфир 3-(4-{6-[4-(2-метансульфонилэтил)пиперазин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-илокси}фенил)-3-оксопропионовой кислоты.

[Способ 1а]. Колоночная флэш-хроматография [гексан:этилацетат=2:1, затем метанол:дихлорметан=1:9] дает соединение А65 в виде желтого масла (7 мг, 14%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,20 (с, 1H); 8,02 (д, 2H); 7,26 (д, 2H); 4,01 (д, 2H); 3,73 (с, 7H); 3,10 (сш, 5H).

Точная масса, вычислено для $C_{21}H_{25}N_5O_8S$ 507,14, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 508,2 ($M+H^+$, 100%).

Соединение А66.

4-(4-Метилпиперидин-1-ил)-6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин.

[Способ 2, а затем общий способ 3]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает А66 в виде желтого твердого продукта. Выход: 18%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,10 (с, 1H); 6,36 (с, 1H); 3,95 (д, 2H); 3,65 (с, 3H); 2,93 (м, 2H); 1,62 (м, 3H); 1,14 (м, 2H); 0,85 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 387 (M^+H^+ , 100%).

Соединение А67.

4-(4-Бром-пиперидин-1-ил)-6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин.

[Способ 2, а затем общий способ 3]. Конечная очистка с помощью ВЭЖХ дает оранжевый твердый продукт. Выход 22%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,31 (с, 1H); 6,51 (с, 1H); 4,41 (м, 1H); 3,84 (м, 2H); 3,81 (с, 3H); 3,66 (м, 2H); 2,17 (м, 2H); 1,98 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 453 (M^+H^+ , 100%).

Соединение А68.

4-(2-Метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин.

[Способ 1а], дает соединение А68 в виде желтого твердого продукта (501 мг, выход 55%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,25 (с, 1H); 6,51 (с, 1H); 4,13 (дт, 2H); 3,80 (с, 3H); 3,07 (тд, 2H); 1,82 (д, 2H); 1,63-1,56 (м, 1H); 1,40-1,22 (м, 6H); 0,93(т, 3H).

Точная масса, вычислено для $C_{17}H_{21}F_3N_6O_3$ 414,16, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 415,3 ($M+H^+$, 100%).

Соединение А69.

Амид 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 3]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает желтый твердый продукт. Выход 16%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,17 (с, 1H); 6,43 (с, 1H); 4,06 (м, 2H); 3,72 (с, 3H); 3,12 (м, 2H); 2,58 (м, 3H); 1,88 (м, 4H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 416,1 ($M+H^+$, 100%).

Соединение А70.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(2-оксо-2H-хромен-6-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А70 в виде желтого твердого продукта (43%).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 4,02-

4,05 (м, 2H), 4,14 (кв, 2H), 6,38 (д, 1H), 7,02 (д, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 8,13 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $C_{21}H_{20}N_4O_7$ 440,13, найдено 441,3 (MH^+).

Соединение А71.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(2-оксобензо[1,3]оксатиол-6-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А71 в виде желтого твердого продукта (34%).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 4,02-4,05 (м, 2H), 4,14 (кв, 2H), 7,02 (д, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 8,14 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $C_{19}H_{18}N_4O_7S$ 446,09, найдено 447,0 (MH^+).

Соединение А72.

Этиловый эфир 1-[6-(9H-карбазол-2-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А72 в виде желтого твердого продукта (89%).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 4,02-4,05 (м, 2H), 4,14 (кв, 2H), 6,90 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 7,03-7,08 (м, 1H), 7,30-7,36 (м, 2H), 7,78-7,82 (м, 2H), 8,12 (с, 1H), 8,26 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $C_{24}H_{23}N_5O_5$ 461,17, найдено 462,3 (MH^+).

Соединение А73.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(9-оксо-9H-флуорен-2-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А73 в виде желтого твердого продукта (84%).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 4,02-4,05 (м, 2H), 4,14 (кв, 2H), 7,20-7,25 (м, 3H), 7,40-7,60 (м, 4H), 8,16 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $C_{25}H_{22}N_4O_6$ 474,15, найдено 475,1 (MH^+).

Соединение А74.

Этиловый эфир 1-{5-амино-6-[4-(3-оксобутил)фенокси]пиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Общий способ 12.

А51 (348 мг, 0,786 ммоль) растворяют в этилацетате (10 мл), добавляют палладий на активированном угле (10 мас.% - типа Дегусса), и смесь продувают H_2 . Реакцию отслеживают с помощью ЖХ-МС, и после завершения, сырой продукт фильтруют через целит и активированный уголь. Очистка с помощью ВЭЖХ дает соединение А74 в виде светло-желтого масла. Выход: 26%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,14 (с, 1H); 7,26 (д, 2H); 7,05 (д, 2H); 6,38 (с, 2H); 4,19 (м, 2H); 3,88 (д, 2H); 3,17 (м, 2H); 2,94 (м, 2H); 2,81 (м, 2H); 2,63 (м, 1H); 2,18 (с, 3H); 2,14 (д, 2H); 1,91 (м, 2H); 1,30 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 413,4 (M^+H^+ , 100%).

Соединение А75.

Этиловый эфир 1-[6-[4-(3-оксобутил)фенокси]-5-(2,2,2-трифторацетиламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Общий способ 13.

А74 (61 мг, 0,148 ммоль) и диизопропилэтиламин (84 мл, 0,484 ммоль) растворяют в дихлорметане, и добавляют трифторуксусный ангидрид (0,51 мл, 0,363 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, и ЖХ-МС показывает желаемый продукт. Очистка с помощью ВЭЖХ дает светло-желтое масло. Выход 72,97%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,21 (с, 1H); 8,14 (с, 1H); 7,20 (д, 2H); 7,00 (д, 2H); 4,15 (м, 4H); 3,13 (м, 2H); 2,89 (м, 2H); 2,77 (м, 2H); 2,57 (м, 2H); 2,15 (с, 3H); 1,99 (м, 2H); 1,77 (м, 2H); 1,26 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 509,2 ($M+H^+$, 100%).

Соединение А76.

Этиловый эфир 1-{5-амино-6-[4-(гидроксифенилметил)фенокси]пиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 12] Очистка с помощью ВЭЖХ дает масло. Выход 8%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,05 (с, 1H); 7,38 (м, 8H); 7,12 (д, 2H); 5,86 (с, 1H); 4,18 (м, 2H); 3,99 (с, 2H); 3,80 (д, 2H); 2,94 (м, 2H); 2,55 (м, 1H); 2,09 (м, 2H); 1,88 (м, 2H); 1,29 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 449,3 (M^+H^+ , 100%).

Соединение А77.

Этиловый эфир 1-[6-(2-бензоил-5-метоксифенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А77 в виде желтого твердого продукта

(52%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 3,35-4,05 (м, 16H), 4,15 (кв, 2H), 7,55-7,58 (м, 2H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,88-7,92 (м, 2H), 7,95 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ 532,21, найдено 533,3 (MH^+).

Соединение А78.

Этиловый эфир 1-[6-(6-хлорпиридин-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. ВЭЖХ дает соединение А78 в виде желтого твердого продукта (63 мг, 61%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,20 (д, 1H); 8,08 (с, 1H); 7,43 (дд, 1H); 7,30 (д, 1H); 4,09 (кв, 2H); 3,95 (дт, 2H); 3,15 (тд, 2H); 2,55 (м, 1H); 1,95 (дт, 2H); 1,77 (тд, 2H); 1,19 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_5$ 407,10, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 408,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А79.

Этиловый эфир 1-[6-(бензо[1,3]диоксол-5-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А79 в виде масла (46%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 4,02-4,05 (м, 2H), 4,14 (кв, 2H), 6,00 (с, 2H), 6,57 (д, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,80 (д, 1H), 8,16 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7$ 416,13, найдено 417,0 (MH^+).

Соединение А80.

Этиловый эфир 1-[6-(4-бензилоксифенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А80 в виде желтого твердого продукта (25%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 4,02-4,05 (м, 2H), 4,14 (кв, 2H), 5,04 (с, 2H), 6,94-7,05 (м, 4H), 7,27-7,41 (м, 5H), 8,19 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$ 478,19, найдено 479,1 (MH^+).

Соединение А81.

Этиловый эфир 1-[6-(3-морфолин-4-илфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А81 в виде масла (84%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 3,20-3,35 (м, 6H), 3,82-3,84 (м, 2H), 3,98-4,05 (м, 2H), 4,14 (кв, 2H), 6,75-6,80 (м, 2H), 6,95-6,99 (м, 1H), 7,32-7,38 (м, 1H), 8,17 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_6$ 457,20, найдено 458,3 (MH^+).

Соединение А82.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметилсульфанилфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А82 в виде желтого твердого продукта (32%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 4,02-4,05 (м, 2H), 4,14 (кв, 2H), 7,26 (д, 2H), 7,68 (д, 2H), 8,17 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ 472,1, найдено 473,1 (MH^+).

Соединение А83.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметоксифенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Следуя общей процедуре, получают соединение А83 в виде желтого твердого продукта (79%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,80-1,96 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 1H), 4,02-4,05 (м, 2H), 4,14 (кв, 2H), 7,18 (д, 2H), 7,26 (д, 2H), 8,17 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$ 456,13, найдено 457,1 (MH^+).

Соединение А84.

Этиловый эфир 1-[6-(4-бензоилфенокси)-5-(2,2-трифторацетиламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 13]. Очистка с помощью ВЭЖХ.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,20 (с, 1H); 7,97 (с, 1H); 7,79 (д, 2H); 7,72 (д, 2H); 7,52 (м, 1H); 7,41 (м, 2H); 7,13 (д, 2H); 4,09 (м, 4H); 3,11 (м, 2H); 2,53 (м, 1H); 1,94 (м, 2H); 1,72 (м, 2H); 1,19 (1, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 543,5 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А85.

{4-[5-Нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фенил}фенилметанон.

Общая процедура 2, а затем способ 3.

Промежуточное соединение.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,26 (с, 1H); 4,035 (д, 2H); 2,94 (тд, 2H); 1,73 (дт, 2H); 1,50 (м, 1H); 1,27 (м, 2H); 1,18 (м, 2H); 1,12 (дд, 2H); 0,84 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для C₁₂H₁₇ClN₄O₂ 284,10, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 285,0 (M+H⁺, 100%).

[Способ 1]. ВЭЖХ дает соединение А85 в виде желтого масла (77 мг, выход 69%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,01 (с, 1H); 7,71 (дд, 2H); 7,62 (дд, 2H); 7,41 (тт, 1H); 7,30 (дт, 2H); 7,07 (дт, 3H); 3,92 (д, 2H); 2,86 (тд, 2H); 1,62 (дд, 2H); 1,39 (м, 1H); 1,14 (дт, 2H); 1,06 (т, 2H); 1,06 (кв, 2H); 0,72 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для C₂₅H₂₆N₄O₄ 446,20, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 447,2 (M+H⁺, 100%).

Соединение А86.

{4-Метокси-2-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фенил} фенилметанол.

[Способ 1]. ВЭЖХ дает соединение А86 в виде оранжевого масла (67 мг, выход 57%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 7,88 (с, 1H); 7,50 (дд, 2H); 7,40 (с, 1H); 7,37 (тт, 1H); 7,30 (т, 1H); 7,22 (т, 2H); 6,71 (дд, 1H); 6,625 (д, 1H); 3,81 (д, 2H); 3,71 (с, 3H); 2,81 (тд, 2H); 1,58 (дд, 2H); 1,36 (м, 1H); 1,16 (дт, 2H); 1,06 (тд, 2H); 1,01 (дд, 2H); 0,73 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для C₂₆H₂₈N₄O₅ 476,21, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 476,9 (M+H⁺, 100%).

Соединение А87.

4-{4-[5-Нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фенил}бутан-2-он.

[Способ 1]. ВЭЖХ дает соединение А87 в виде желтого твердого продукта (62 мг, выход 59%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,08 (с, 1H); 7,13 (д, 2H); 6,95 (д, 2H); 4,00 (д, 2H); 2,96 (тд, 2H); 2,82 (т, 2H); 2,69 (т, 2H); 2,07 (с, 3H); 1,71 (дд, 2H); 1,48 (м, 1H); 1,27 (м, 2H); 1,17 (м, 4H); 0,83 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для C₂₂H₂₈N₄O₄ 412,21, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 413,4 (M+H⁺, 100%).

Соединение А88.

5-Нитро-4-(4-пропилпиперидин-1-ил)-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-илфенокси)пиримидин.

[Способ 1]. ВЭЖХ дает соединение А88 в виде желтого твердого продукта (61 мг, выход 56%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,56 (с, 1H); 8,11 (с, 1H); 8,02 (д, 2H); 7,22 (д, 2H); 4,03 (д, 2H); 2,96 (тд, 2H); 1,73 (дд, 2H); 1,48 (м, 1H); 1,27 (м, 2H); 1,2 (м, 4H); 0,84 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для C₂₀H₂₂N₆O₃S 426,15, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 427,1 (M+H⁺, 100%).

Соединение А89.

Метилловый эфир 3-{4-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фенил}-3-оксопропионовой кислоты.

[Способ 1]. ВЭЖХ дает соединение А89 и А89а [енол] в виде желтого твердого продукта (12 мг, 4 мг, выход 18%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): А89: 8,08 (с, 1H); 7,94 (д, 2H); 7,18 (д, 2H); 4,02 (д, 2H); 3,92 (с, 2H); 3,68 (с, 3H); 2,96 (тд, 2H); 1,72 (дд, 2H); 1,50 (м, 1H); 1,26 (м, 2H); 1,17 (м, 4H); 0,83 (т, 3H), А89а: 8,08 (с, 1H); 7,94 (д, 2H); 7,75 (дд, 2H); 7,12 (дд, 2H); 5,57 (с, 1H); 4,02 (д, 2H); 3,73 (с, 3H); 2,96 (т, 2H); 1,72 (д, 2H); 1,51(м, 1H); 1,26 (м, 2H); 1,18 (м, 4H); 0,83 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для C₂₂H₂₆N₄O₆ 442,19, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 443,3 (M+H⁺, 100%).

Соединение А90.

5-Этансульфонил-2-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фениламин.

[Способ 1]. ВЭЖХ дает соединение А92 в виде желтого твердого продукта (60 мг, выход 53%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,2 (с, 1H); 7,97 (с, 1H); 7,63 (д, 1H); 7,61 (с, 1H); 7,11 (д, 1H); 3,13 (тд, 2H); 3,04 (кв, 2H); 1,81 (д, 2H); 1,59 (м, 1H); 1,28 (м, 2H); 1,2 (м, 4H); 0,84 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для C₂₀H₂₇N₅O₅S 449,17, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 450,3 (M+H⁺, 100%).

Соединение А91.

4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонилфенокси)-пиримидин-5-карбонитрил.

4,6-Дихлорпиримидин-5-карбонитрил (254 мг, 1,47 ммоль) растворяют в ДМФ (3 мл). К раствору, при 0°С, добавляют K₂CO₃ (203 мг, 1,47 ммоль) и феноксиметилсульфон (253 мг, 1,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин.

Завершение реакции оценивают с помощью ТСХ (EtOAc:Гекс=1:1, R_f=0,82). После завершения реакции, к реакционной смеси, при 0°С, добавляют оксодиимидазол (340 мг, 1,47 ммоль) и K₂CO₃ (406 мг, 2,94 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревают до 40°С и выдерживают в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в H₂O (50 мл) и экстрагируют EtOAc (50 мл, два раза). EtOAc сушат над MgSO₂ и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают над SiO₂ (EtOAc:Гекс=1:1, R_f=0,39), с получением желаемого соединения (523 мг; 76,1%).

¹H ЯМР (DMCO-d₆): 8,32 (1H, с), 8,02 (2H, J=4,3 Гц, д), 8,00 (2H, J=4,3 Гц, д), 4,68 (2H, м), 3,50 (2H, м), 3,32 (1H, м), 3,44 (3H, с), 3,05 (1H, м), 2,22 (2H, м), 1,83 (2H, J=17 Гц, д), 1,25 (6H, J=7 Гц, д) м.д.

ЖХ-МС: 469,4, 384,9, 357,2.

Исходный материал, 4,6-дихлорпиримидин-5-карбонитрил, используемый при получении соединения А91, получают следующим образом: при комнатной температуре, к раствору 5-формил-4,6-

дихлорпиримидина (3,6 г, 20,3 ммоль) в EtOAc (50 мл) добавляют раствор NH₂OH·HCl (1,41 г, 20,3 ммоль) в H₂O (30 мл), а затем AcONa (1,67 г, 20,3 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч, реакционную смесь промывают H₂O (50 мл, два раза) и сушат над MgSO₄. EtOAc концентрируют в вакууме, с получением сырого иминогидрокси соединения (3,51 г, 90,2%). Сырое соединение используют для следующей стадии без дополнительной очистки. Иминогидрокси соединение (3,51 г, 18,3 ммоль) растворяют в SOCl₂ (20 мл) при 0°C и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и выдерживают в течение 3 ч. Реакционную смесь выливают в H₂O (100 г) по частям и перемешивают в течение 30 мин. Преципитат фильтруют, промывают H₂O (100 мл) и сушат в вакууме, с получением 4,6-дихлорпиримидин-5-карбонитрила (2,99 г, 91%).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): 8,53 м.д.; ЖХ-МС: не детектируется.

Соединение A92.

Этиловый эфир 1-[6-(4-дифторметоксибензилокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 7]. Остаток очищают с помощью препаративной ЖХ-МС.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,19 (с, 1H); 7,38 (д, 2H); 7,08 (д, 2H); 6,47 (м, 1H); 5,43 (с, 2H); 4,12 (кв, 2H); 3,93 (м, 2H); 3,12 (м, 2H); 2,56 (м, 1H); 1,96 (м, 2H); 1,76 (м, 2H); 1,23 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для C₂₀H₂₂F₂N₄O₆: m/z 452 (M+H⁺, 100%).

Соединение A93.

Этиловый эфир 1-[6-(3-дифторметоксибензилокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 7]: Остаток очищают с помощью препаративной ЖХ-МС.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,16 (с, 1H); 7,29 (т, 1H); 7,17 (д, 1H); 7,11 (с, 1H); 7,00 (д, 1H); 6,45 (м, 1H); 5,40 (с, 2H); 4,08 (кв, 2H); 3,89 (м, 2H); 3,08 (м, 2H); 2,52 (м, 1H); 1,92 (м, 2H); 1,74 (м, 2H); 1,19 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для C₂₀H₂₂F₂N₄O₆: m/z 452 (M+H⁺, 100%).

Соединение A94.

2-{1-[6-(2-Метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}этанол.

[Способ 2, а затем 3]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает коричневатое масло. Выход 21%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,50 (с, 1H); 6,76 (с, 1H); 4,37 (д, 2H); 4,04 (с, 3H); 3,99 (м, 2H); 3,33 (т, 2H); 1,82 (м, 8H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 417 (M+H⁺, 100%).

Соединение A95.

3-{1-[6-(2-Метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}пропионовая кислота.

[Способ 2, а затем 3]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает коричневатый твердый продукт. Выход 21%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,20 (с, 1H); 6,45 (с, 1H); 4,07 (д, 2H); 3,74 (с, 3H); 3,01 (м, 2H); 2,33 (м, 2H); 2,19 (м, 2H); 1,58 (м, 4H); 1,28 (м, 4H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 459 (M+H⁺, 100%).

Соединение A96.

4-[4-(4-Метилбензил)пиперидин-1-ил]-6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин.

[Способ 2, а затем 3]. Очистка с помощью флэш-хроматографии дает желтое масло. Выход 29%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,25 (с, 1H); 7,11 (м, 2H); 7,04 (м, 2H); 6,51 (с, 1H); 4,12 (м, 2H); 3,79 (с, 3H); 3,03 (т, 2H); 2,57 (д, 2H); 2,34 (с, 3H); 1,83 (м, 3H); 1,33 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 477 (M+H⁺, 100%).

Соединение A97.

4-(3-Метансульфонилпирролидин-1-ил)-6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин.

[Способы 2 и 3]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает коричневатое масло. Выход 30%. ЖХ-МС (ИЭР) m/z 438 (M+H⁺, 100%).

Соединение A98.

4-(2-Метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-[4-(2-трифторметилфенокси)-пиперидин-1-ил]пиримидин.

[Способы 2 и 3]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает оранжевый твердый продукт. Выход 77%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,29 (с, 1H); 7,1 (д, 1H); 7,51 (т, 1H); 7,02 (м, 2H); 6,54 (с, 1H); 3,82 (м, 7H); 2,09 (м, 5H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 533,1 (M+H⁺, 100%).

Соединение A99.

4-(2-Метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)-пиперидин-1-ил]пиримидин.

[Способы 2 и 3]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает А99 в виде коричневого масла. Выход 12%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,31 (с, 1H); 6,54 (с, 1H); 4,22 (д, 2H); 3,82 (с, 3H); 3,12 (м, 2H); 2,40 (м, 1H); 2,03 (м, 2H); 1,72 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 482,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А100.

Этиловый эфир 4'-(4-бензоилфенокси)-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-карбоновой кислоты

[Способ 1а]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает соединение А100 в виде желтого твердого продукта (43 мг, 41%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 7,84 (д, 1H); 7,81 (с, 2H); 7,73 (д, 2H); 7,52 (т, 1H); 7,41 (кв, 2H); 7,17 (д, 2H); 6,57 (д, 1H); 4,10 (кв, 2H); 3,48 (дт, 2H); 3,03 (тд, 2H); 2,50 (м, 5H); 1,96 (дд, 2H); 1,81 (тд, 2H); 1,21 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$ 475,17 ЖХ-МС (ИЭР) m/z 476,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А101.

Этиловый эфир 3'-нитро-4'-[4-(3-оксобутил)фенокси]-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает соединение А101 в виде желтого масла (49 мг, 49%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 7,89 (д, 1H); 7,21 (д, 2H); 7,05 (д, 2H); 6,60 (д, 1H); 4,19 (кв, 2H); 3,56 (дт, 2H); 3,12 (тд, 2H); 2,91 (т, 2H); 2,78 (т, 2H); 2,59 (т, 1H); 2,17 (с, 3H); 2,04 (дд, 2H); 1,89 (м, 2H); 1,30 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$ 441,19 ЖХ-МС (ИЭР) m/z 442,5 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А102.

Этиловый эфир 4'-[4-(2-метоксикарбонил)ацетил]фенокси-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. ВЭЖХ дает соединение А102 в виде желтого твердого продукта (28 мг, 27%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,03 (д, 2H); 7,92 (д, 1H); 7,24 (д, 2H); 6,65 (д, 1H); 4,19 (кв, 2H); 3,57 (дд, 2H); 3,12 (тд, 2H); 2,62 (с, 3H); 2,59 (м, 1H); 2,05 (дд, 2H); 1,90 (м, 2H); 1,30 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_8$ 471,16 ЖХ-МС (ИЭР) m/z 472,4 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А103.

Этиловый эфир 4'-(2-амино-4-этансульфонил)фенокси-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. ВЭЖХ дает соединение А103 в виде коричневого твердого продукта (61 мг, 57%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 9,83 (с, 1H); 7,97 (д, 1H); 7,45 (дд, 1H); 7,10 (д, 1H); 6,76 (д, 1H); 4,10 (кв, 2H); 3,45 (д, 2H); 3,16 (м, 4H); 2,69 (м, 1H); 1,93 (д, 2H); 1,69 (т, 2H); 1,18 (т, 3H); 1,12 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ 478,15 ЖХ-МС (ИЭР) m/z 479,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А104.

Этиловый эфир 4'-(4-имидазол-1-ил)фенокси-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. ВЭЖХ дает соединение А104 в виде коричневого масла (64 мг, 65%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,85 (с, 1H); 7,90 (д, 1H); 7,57 (д, 1H); 7,53 (дд, 2H); 7,45 (д, 1H); 7,41 (дд, 2H); 4,20 (кв, 2H); 3,56 (д, 2H); 3,13 (тд, 2H); 2,60 (м, 1H); 2,06 (дд, 2H); 1,90 (тд, 2H); 1,30 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$ 437,17 ЖХ-МС (ИЭР) m/z 438,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А105.

4-(2-Метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-(4-трифторметилпиперидин-1-ил)пиримидин.

[Способ 2, а затем 3]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает оранжевое масло. Выход 41%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,31 (с, 1H); 6,54 (с, 1H); 4,22 (д, 2H); 3,82 (с, 3H); 3,12 (м, 2H); 2,40 (м, 1H); 2,03 (м, 2H); 1,72 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 481,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А106.

4-(2-Метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-(4-фенилсульфанил)пиперидин-1-ил)пиримидин.

[Способ 3]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает А106 в виде оранжевого твердого продукта. Выход 55%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,28 (с, 1H); 7,47 (м, 2H); 7,34 (м, 2H); 6,53 (с, 1H); 4,03 (д, 2H); 3,82 (с, 3H); 3,42 (м, 1H); 3,33 (м, 2H); 2,09 (м, 3H); 1,74 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 481,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А107.

Этиловый эфир 1-[6-(3-этинил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Очистка с помощью полупрепаративной ВЭЖХ дает чистый продукт с 50%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,12 (с, 1H); 7,30 (м, 2H); 7,19 (с, 1H); 7,06 (м, 1H); 4,10 (кв, 2H); 3,95 (м, 2H); 3,14 (м, 2H); 3,03 (с, 1H); 2,56 (м, 1H); 1,95 (м, 2H); 1,76 (м, 2H); 1,20 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для C₂₀H₂ON₄O₅: m/z 396 (M+H⁺, 100%)

Соединение А108.

Этиловый эфир 1-[6-(4-хлор-2-фторфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Очистка с помощью полупрепаративной ВЭЖХ дает чистый продукт в 42%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,00 (с, 1H); 7,06 (м, 3H); 4,02 (кв, 2H); 3,86 (м, 2H); 3,07 (м, 2H); 2,48 (м, 1H); 1,87 (м, 2H); 1,69 (м, 2H); 1,12 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для C₁₈H₁₈ClFN₄O₅: m/z 424 (M+H⁺, 100%).

Соединение А109.

Этиловый эфир 1-[6-(2,4-дифторфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Очистка с помощью полупрепаративной ВЭЖХ дает чистый продукт в 34%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,14 (с, 1H); 7,15 (м, 1H); 6,89 (м, 2H); 4,14 (кв, 2H); 3,98 (м, 2H); 3,19 (м, 2H); 2,60 (м, 1H); 2,00 (м, 2H); 1,82 (м, 2H); 1,24 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для C₁₈H₁₈F₂N₄O₅: m/z 408 (M+H⁺, 100%).

Соединение А110.

Этиловый эфир 1-[6-(4-бром-2-фторфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а], очистка с помощью полупрепаративной ВЭЖХ дает чистый продукт с 41%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,07 (с, 1H); 7,26 (м, 2H); 7,02 (т, 1H); 4,09 (кв, 2H); 3,94 (м, 2H); 3,14 (м, 2H); 2,55 (м, 1H); 1,95 (м, 2H); 1,76 (м, 2H); 1,19 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для C₁₈H₁₈BrFN₄O₅: m/z 468 (M+H⁺, 100%).

Соединение А111.

4-(3-Этинилфенокси)-5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин.

[Способ 1а], очистка с помощью полупрепаративной ВЭЖХ дает чистый продукт с 28%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,07 (с, 1H); 7,28 (м, 2H); 7,19 (м, 1H); 7,05 (м, 1H); 4,00 (м, 2H); 3,01 (с, 1H); 2,93 (м, 2H); 1,71 (м, 2H); 1,48 (м, 1H); 1,28 (м, 2H); 1,16 (м, 4H); 0,83 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для C₂₀H₂₂N₄O₃: m/z 366 (M+H⁺, 100%).

Соединение А112.

4-(4-Хлор-2-фторфенокси)-5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин.

[Способ 1а]. Очистка с помощью полупрепаративной ВЭЖХ дает чистый продукт с 39%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,04 (с, 1H); 7,13 (м, 3H); 4,01 (м, 2H); 2,94 (м, 2H); 1,71 (м, 2H); 1,49 (м, 1H); 1,28 (м, 2H); 1,16 (м, 4H); 0,82 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для C₁₈H₂₀ClFN₄O₃: m/z 394 (M+H⁺, 100%).

Соединение А113.

4-(2,4-Дифторфенокси)-5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин.

[Способ 1а], очистка с помощью полупрепаративной ВЭЖХ дает чистый продукт с 54%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,04 (с, 1H); 7,10 (м, 1H); 6,85 (м, 2H); 4,00 (м, 2H); 2,94 (м, 2H); 1,71 (м, 2H); 1,49 (м, 1H); 1,28 (м, 2H); 1,16 (м, 4H); 0,82 (т, 3H).

ЖХ-МС (ESr) для C₁₈H₂₀F₂N₄O₃: m/z 378 (M+H⁺, 100%).

Соединение А114.

4-(4-Бром-2-фторфенокси)-5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин.

[Способ 1а], очистка с помощью полупрепаративной ВЭЖХ дает чистый продукт с 62%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,15 (с, 1H); 7,35 (м, 2H); 7,12 (т, 1H); 4,10 (м, 2H); 3,10 (м, 2H); 1,81 (м, 2H); 1,59 (м, 1H); 1,36 (м, 2H); 1,26 (м, 4H); 0,93 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для C₁₈H₂₀BrFN₄O₃: m/z 438 (M+H⁺, 100%).

Соединение А115.

Этиловый эфир 3'-нитро-2'-[4-(3-оксобутил)фенокси]3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-4-карбоновой кислоты.

Общая процедура 2: промежуточное монохлор соединение в виде желтого масла (128 мг, выход 80%).

Точная масса, вычислено для C₁₅H₁₃ClN₂O₄ 320,06, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 320,8 (M+H⁺, 100%).

[Способ 1а]. ВЭЖХ дает соединение А119 в виде желтого масла (44 мг, 50%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,30 (д, 1H); 7,42 (д, 2H); 7,18 (д, 2H); 6,40 (д, 1H); 4,34 (кв, 2H); 3,95 (дт, 2H); 3,36 (тд, 2H); 3,10 (т, 2H); 2,96 (т, 2H); 2,74 (м, 1H); 2,34 (с, 3H); 2,20 (дт, 2H); 2,05 (тд, 2H); 1,44 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для C₂₃H₂₇N₃O₆ 441,19 ЖХ-МС (ИЭР) m/z 442,3 (M+H⁺, 100%).

Соединение А116.

4-[4-(3'-Нитро-4-пропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-2'-илокси)фенил]бутан-2-он.

[Способ 1а]. ВЭЖХ дает соединение А116 в виде желтого масла (34 мг, 32%).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,09 (д, 1H); 7,24 (д, 2H); 7,00 (д, 2H); 6,15 (д, 1H); 3,80 (д, 2H); 3,06 (тд, 2H); 2,91 (т, 2H); 2,77 (т, 2H); 1,77 (д, 2H); 1,51 (м, 1H); 1,36-1,22 (м, 6H); 0,8 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для C₂₃H₂₉N₃O₄ 411,22 ЖХ-МС (ИЭР) m/z 412,4 (M+H⁺, 100%).

Соединение А117.

Этиловый эфир 2'-(4-бензоилфенокси)-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. ВЭЖХ дает соединение А117 в виде желтого масла (37 мг, 39%).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,24 (д, 1H); 7,97 (д, 2H); 7,86 (д, 2H); 7,68 (т, 1H); 7,57 (т, 2H); 7,27 (д, 2H); 6,36 (д, 1H); 4,23 (кв, 2H); 3,87 (дт, 2H); 3,23 (тд, 2H); 2,66-2,60 (м, 1H); 2,08 (дт, 2H); 1,92 (тд, 2H); 1,33 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для C₂₆H₂₅N₃O₆ 475,17 ЖХ-МС (ИЭР) m/z 476,2 (M+H⁺, 100%).

Соединение А118.

4-(4-{5-Нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-илокси}фенил)бутан-2-он.

[Способ 1а]. Сырой продукт растворяют в дихлорметане и очищают с помощью препаративной ТСХ. [SiO₂; 20/80 EtOAc/гексан]. Выход 37 мг, 48%. Желтый твердый продукт.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.) 8,36 (д, 1H); 8,11 (с, 1H); 7,42 (ддд, 1H); 7,11 (м, 3H); 6,95 (м, 3H); 4,12 (гептет, 1H); 3,94 (тт, 2H); 3,33 (м, 2H); 2,84 (м, 2H); 2,70 (м, 2H); 2,15 (м, 2H); 2,08 (с, 3H); 1,75 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 480 (M+H⁺, 100%).

Соединение А119.

[4-(3'-Нитро-4-пропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-2'-илокси)фенил]фенилметанон.

Общая процедура 2: промежуточное монохлор соединение в виде желтого масла (142 мг, 80% выход). Точная масса, вычислено для C₁₈H₁₁ClN₂O₄ 354,04, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 355,2 (M+H⁺, 100%).

[Способ 1а]. ВЭЖХ дает соединение А119 в виде желтого твердого продукта (26 мг, 29%).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,33 (д, 1H); 8,07 (д, 2H); 7,94 (д, 2H); 7,77 (м, 1H); 7,65 (т, 2H); 7,37 (д, 2H); 6,44 (д, 1H); 3,96 (д, 2H); 3,28 (тд, 2H); 1,95 (д, 2H); 1,71-1,65 (м, 1H); 1,51-1,38 (м, 6H); 1,1 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для C₂₆H₂₇N₃O₄ 445,20 ЖХ-МС (ИЭР) m/z 446,0 (M+H⁺, 100%).

Соединение А120.

4-(4-{5-Нитро-6-[4-(2-трифторметилфенокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-илокси}фенил)бутан-2-он.

[Способ 2, а затем способ 1]. Выход 0,173 г, 83%. Желтый твердый продукт.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,30 (с, 1H); 7,53 (м, 1H); 7,42 (м, 1H); 6,93 (м, 2H); 4,75 (м, 1H); 3,77 (м, 2H); 3,56 (м, 2H); 1,95 (м, 4H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 403 (M+H⁺, 100%).

[Способ 1а]. Соединение А120 очищают через слой двуокиси кремния [SiO₂; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,067 г, 85%. Желтое масло.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,12 (с, 1H); 7,53 (м, 1H); 7,42 (м, 1H); 7,15 (м, 2H); 6,97 (м, 4H); 3,72 (м, 2H); 3,60 (м, 2H); 2,82 (м, 2H); 2,70 (м, 3H); 2,08 (м, 4H); 1,97 (м, 4H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 531 (M+H⁺, 100%).

Соединение А121.

4-(4-{6-[4-(3-Метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-илокси}фенил)бутан-2-он.

[Способ 1]. Очистка с помощью ВЭЖХ. Выход 52%. Желтый твердый продукт.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,11 (с, 1H); 7,17 (д, 2H); 6,98 (д, 2H); 4,06 (д, 2H); 3,23 (т, 2H); 3,12 (д, 2H); 3,00 (м, 2H); 2,85 (т, 2H); 2,72 (т, 2H); 2,10 (с, 3H); 1,81 (м, 4H); 1,28 (м, 2H); 0,84 (т, 6H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 453 (M+H⁺, 100%).

[Способ 1а]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает желтый твердый продукт. Выход 62%.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,13 (с, 1H); 7,15 (д, 2H); 6,98 (д, 2H); 4,02 (д, 2H); 3,22 (м, 3H); 2,83 (т, 2H); 2,70 (т, 2H); 2,33 (с, 3H); 2,10 (м, 5H); 1,04 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 453,2 (M+H⁺, 100%).

Соединение А122.

(4-{6-[4-(3-Метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-илокси}фенил)-фенилметанон.

Очистка с помощью ВЭЖХ дает желтый твердый продукт. Выход 68%.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,04 (с, 1H); 7,71 (д, 2H); 7,61 (д, 2H); 7,41 (м, 1H); 7,30 (м, 2H); 7,08 (м, 2H); 3,92 (д, 2H); 3,13 (м, 3H); 2,21 (с, 3H); 2,02 (м, 2H); 1,83 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 487,1 (M+H⁺, 100%).

Соединение А123.

Этиловый эфир 1-{6-[4-(4-фторбензоил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1]. ВЭЖХ дает соединение А123 в виде желтого твердого продукта (85 мг, выход 86%).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,13 (с, 1H); 7,79 (д, 2H); 7,76 (д, 2H); 7,20 (д, 2H); 7,10 (д, 2H); 4,09 (кв, 2H); 3,96 (дт, 2H); 3,15 (тд, 2H); 2,59-2,52 (м, 1H); 1,96 (дт, 2H); 1,77 (тд, 2H); 1,19 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для C₂₅H₂₃FN₄O₆ 494,16, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 495,1 (M+H⁺, 100%).

Соединение А124.

(4-Фторфенил)-{4-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фенил}метанон.

[Способ 1]. ВЭЖХ дает соединение А124 в виде желтого твердого продукта (69 мг, выход 84%).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,10 (с, 1H); 7,78 (д, 2H); 7,76 (д, 2H); 7,19 (д, 2H); 7,09 (тт, 2H); 4,03 (д, 2H); 2,96 (тд, 2H); 1,73 (дд, 2H); 1,51 (м, 1H); 1,37 (м, 2H); 1,21 (м, 2H); 1,15 (м, 2H); 0,83 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для C₂₅H₂₅FN₄O₄ 464,19, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 465,2 (M+H⁺, 100%).

Соединение А125.

4-[4-(3-Метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин.

[Способ 3]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает желтое масло. Выход 38%.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,16 (с, 1H); 6,38 (с, 1H); 3,98 (д, 2H); 3,65 (с, 3H); 3,21 (м, 3H); 2,26 (с, 3H); 2,08 (м, 2H); 1,89 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 417 (M+H⁺, 100%).

Соединение А126.

4-(4-Метоксиметилпиперидин-1-ил)-6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин.

[Способ 3]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает А126 в виде желтого масла. Выход 21%.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,05 (с, 1H); 6,30 (с, 1H); 3,93 (д, 2H); 3,59 (с, 3H); 3,15 (с, 3H); 3,07 (м, 2H); 2,89 (м, 2H); 1,69 (м, 3H); 1,15 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 417 (M+H⁺, 100%).

Соединение А127.

4-{4-[6-(4-Метоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}бутан-2-он.

[Способ 1a]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает А127 в виде желтого твердого продукта. Выход 19%.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,04 (с, 1H); 7,07 (д, 2H); 6,91 (д, 2H); 3,98 (д, 2H); 3,22 (с, 3H); 3,14 (д, 2H); 2,92 (м, 2H); 2,76 (м, 2H); 2,64 (м, 2H); 2,02 (с, 3H); 1,74 (м, 3H); 1,20 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 414,45 (M+H⁺, 100%).

Соединение А128.

4-[4-(2-Метоксиэтил)пиперидин-1-ил]-6-(2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин.

[Способ 2, а затем, 1a]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает оранжевый твердый продукт. Выход 41%.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,11 (с, 1H); 6,36 (с, 1H); 3,97 (д, 2H); 3,65 (с, 3H); 3,33 (м, 2H); 3,22 (с, 3H); 2,93 (м, 2H); 1,69 (м, 3H); 1,43 (м, 2H); 1,16 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 431,1 (M+H⁺, 100%).

Соединение А129.

4-{4-[6-(4-Этоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}бутан-2-он.

[Способ 1a] А129 очищают с помощью ВЭЖХ.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,00 (с, 1H); 7,10 (д, 2H); 6,80 (д, 2H); 3,90 (м, 2H); 3,30 (кв, 2H); 3,15 (д, 2H); 2,90 (м, 2H); 2,70 (т, 2H); 2,60 (т, 2H); 2,00 (с, 3H); 1,70 (м, 3H); 1,20 (м, 2H); 1,00 (т, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) для C₂₂H₂₈N₄O₅: m/z 429,0 (M+H⁺, 100%).

Соединение А130.

4-(2,4-Дифторфенокси)-5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин.

[Способ 1a] очистка А130 с помощью полупрепаративной ВЭЖХ дает чистый продукт, 73%.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,67 (д, 1H); 8,10 (с, 1H); 7,80 (т, 1H); 7,42 (д, 1H); 7,31 (т, 1H); 7,11 (м, 1H); 6,88 (м, 2H); 4,12 (м, 1H); 3,99 (м, 2H); 3,29 (м, 2H); 2,14 (м, 2H); 1,76 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) для C₂₀H₁₇F₂N₅O₃S: m/z 445 (M+H⁺, 100%).

Соединение А131.

(4-Метокси-2-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-илокси}фенил)фенилметанон.

[Способ 1a] Очистка с помощью полупрепаративной ЖХ-МС дает чистый продукт, 38%.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,55 (д, 1H); 7,98 (с, 1H); 7,62 (м, 3H); 7,46 (м, 2H); 7,31 (м, 3H); 7,15 (м, 1H); 6,80 (м, 1H); 6,72 (д, 1H); 4,05 (м, 1H); 3,86 (м, 2H); 3,82 (с, 3H, -OCH₃); 3,22 (м, 2H); 2,09 (м, 2H); 1,70 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) для C₂₈H₂₅N₅O₅S: m/z 543 (M+H⁺, 100%).

Соединение А132.

4-(2,4-Дифторфенокси)-6-(4-этоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин.

[Способ 1]. Сырой продукт очищают с помощью ВЭЖХ, с получением желтого масла (35,4 мг, 27%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,20 (с, 1H), 7,20 (м, 1H), 6,80 (д, 2H), 7,00-6,90 (м, 2H), 4,10 (м, 2H), 3,50 (д, 2H), 3,10 (м, 2H), 2,00 (м, 1H), 1,90 (м, 2H), 1,40 (м, 2H), 1,20 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_4\text{O}_4$: m/z 395,1 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А133.

4-{4-[6-(4-Циклопропилметоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}бутан-2-он.

[Способ 2, а затем способ 1а]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает желтый твердый продукт. Выход 53%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м. д.): 7,97 (с, 1H); 7,02 (д, 2H); 6,84 (д, 2H); 3,92 (д, 2H); 3,13 (м, 2H); 3,07 (м, 2H); 2,86 (м, 2H); 2,71 (м, 2H); 2,57 (м, 2H); 1,56 (с, 3H); 1,70 (м, 3H); 1,13 (м, 2H); 0,85 (м, 1H); 0,34 (м, 2H); 0,01 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 455,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А134.

4-{4-[5-Нитро-6-(4-пропоксиметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фенил}бутан-2-он.

[Способ 2, а затем 1а]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает желтый твердый продукт. Выход 22%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,03 (с, 1H); 7,08 (д, 2H); 6,90 (д, 2H); 3,98 (д, 2H); 3,24 (т, 2H); 3,16 (д, 2H); 2,92 (м, 2H); 2,76 (м, 2H); 2,63 (м, 2H); 2,01 (с, 3H); 1,74 (м, 3H); 1,45 (м, 2H); 1,19 (м, 2H); 0,78 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 443,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А135.

1-{4-[6-(4-Метоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}этанон.

[Способ 1а]. Выход 12%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,03 (с, 1H); 7,89 (д, 2H); 7,10 (д, 2H); 3,99 (д, 2H); 3,21 (т, 3H); 3,13 (м, 2H); 2,93 (м, 2H); 2,47 (с, 3H); 1,75 (м, 3H); 1,19 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 387 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А136.

4-{4-[2-Нитро-3-(4-пропилпиперидин-1-ил)фенокси]фенил}бутан-2-он.

Следуя общей процедуре 1, получают соединение А136 в виде желтого масла (70%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 0,70 (т, 3H), 1,04-1,17 (м, 7H), 1,53 (д, 2H), 1,97 (с, 3H), 2,54-2,70 (м, 6H), 3,10 (д, 2H), 6,36 (д, 2H), 6,69 (д, 1H), 6,77 (д, 2H), 6,96 (д, 2H), 7,04 (т, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ 410,22, найдено 411,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение А137.

1-{4-[2-Нитро-3-(4-пропилпиперидин-1-ил)фенокси]фенил}этанон.

Следуя общей процедуре 1, получают соединение А137 в виде желтого твердого продукта (11%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 0,82 (т, 3H), 1,17-1,28 (м, 7H), 1,64 (д, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,67 (т, 2H), 3,20 (д, 2H), 6,58 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,98 (д, 2H), 7,24 (т, 1H), 7,88 (д, 2H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ 382,19, найдено 383,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение А138.

{4-[2-Нитро-3-(4-пропилпиперидин-1-ил)фенокси]фенил}фенилметанон.

Промежуточное монофтор соединение получают с помощью способа 2. Его получают в виде желтого твердого продукта (выход 88%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 0,88 (т, 3H), 1,24-1,33 (м, 7H), 1,71 (м, 2H), 2,74 (т, 2H), 3,23 (д, 2H), 6,77 (т, 1H), 6,87 (д, 1H), 7,30 (д, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$ 266,14, найдено 297,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Следуя общей процедуре 2, получают соединение А138 в виде желтого масла (72%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 0,75 (т, 3H), 1,10-1,24 (м, 7H), 1,59-1,62 (м, 2H), 2,67 (т, 2H), 3,20 (д, 2H), 6,59 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,95 (д, 2H), 7,21 (т, 1H), 7,34 (т, 2H), 7,44 (т, 1H), 7,63 (д, 2H), 7,68 (д, 2H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ 444,20, найдено 445,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение А139.

Метилловый эфир 3-{4-[2-нитро-3-(4-пропилпиперидин-1-ил)фенокси]фенил}-3-оксопропионовой кислоты.

[Способ 1]. Следуя общей процедуре, получают соединение А139 в виде желтого твердого продукта (6%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 0,71 (т, 3H), 0,99-1,16 (м, 7H), 1,54 (м, 2H), 2,33-2,35 (м, 2H), 2,62 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 6,74 (д, 1H), 6,96 (д, 2H), 7,06 (д, 1H), 7,37 (т, 1H), 7,83 (д, 2H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ 440,19, найдено 399,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение А140.

4-{4-[6-(4-Бутоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}бутан-2-он.

[Способ 1а]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает желтое масло.

Выход 41%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,03 (с, 1H); 7,08 (д, 2H); 6,89 (д, 2H); 3,97 (д, 2H); 3,27 (т, 2H); 3,16 (д, 2H); 2,90 (м, 2H); 2,76 (т, 2H); 2,63 (т, 2H); 2,02 (с, 3H); 1,74 (м, 1H); 1,70 (д, 2H); 1,41 (м, 2H); 1,22 (м, 4H); 0,78 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 457 (M^+H^+ , 100%).

Соединение А141.

4-{4-[6-(4-Изобутоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}бутан-2-он.

[Способ 1а]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает желтое масло.

Выход 45%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,11 (с, 1H); 7,17 (д, 2H); 6,98 (д, 2H); 4,06 (д, 2H); 3,23 (т, 2H); 3,12 (д, 2H); 3,00 (м, 2H); 2,85 (т, 2H); 2,72 (т, 2H); 2,10 (с, 3H); 1,81 (м, 4H); 1,28 (м, 2H); 0,84 (т, 6H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 457 (M^+H^+ , 100%).

Соединение А142.

(4-Фторфенил)-[4-(3'-нитро-4-пропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-4'-илокси)фенил]-метанол.

Общая процедура 2 дает моноклор промежуточное соединение в виде желтых кристаллов (484 мг, 66% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,21 (д, 1H); 6,91 (д, 1H); 3,62 (д, 2H); 3,09 (тд, 2H); 1,89 (д, 2H); 1,61 (м, 1H); 1,50-1,34 (м, 6H); 1,03 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 283,11, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 284,3 (M^+H^+ , 100%).

[Способ 1а]. ВЭЖХ дает соединение А142 в виде желтовато-коричневого твердого продукта (34 мг, 37% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 7,83 (д, 1H); 7,78 (д, 2H); 7,75 (д, 2H); 7,15 (д, 2H); 7,11 (д, 2H); 6,58 (д, 1H); 3,51 (д, 2H); 2,97 (тд, 2H); 1,73 (дд, 2H); 1,49-1,42 (м, 1H); 1,31-1,17 (м, 6H); 0,84 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_4$, 463,19, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 464,0 (M^+H^+ , 100%).

Соединение А143.

4-[4-(3'-Нитро-4-пропил-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-4'-илокси)фенил]бутан-2-он.

[Способ 1а]. ВЭЖХ дает соединение А143 в виде желтого твердого продукта (57 мг, выход 70%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 7,75 (д, 1H); 7,11 (д, 2H); 6,95 (д, 2H); 6,46 (д, 2H); 3,46 (д, 2H); 2,90 (тд, 2H); 2,81 (т, 2H); 2,68 (т, 2H); 2,07 (с, 3H); 1,69 (м, 2H); 1,43-1,38 (м, 1H); 1,29-1,16 (м, 6H); 0,83 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ 411,22, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 412,0 (M^+H^+ , 100%).

Соединение А144.

3'-Нитро-4-пропил-4'-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенокси)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил.

[Способ 1а]. ВЭЖХ дает соединение А144 в виде желтого твердого продукта (46 мг, выход 56%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,62 (с, 1H); 8,08 (с, 1H); 7,72 (д, 1H); 7,58 (д, 2H); 7,18 (д, 2H); 6,49 (д, 1H); 3,43 (д, 2H); 2,89 (тд, 2H); 1,66 (д, 2H); 1,42-1,35 (м, 1H); 1,25-1,11 (м, 6H); 0,79 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3$ 408,19, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 409,0 (M^+H^+ , 100%).

Соединение А145.

Этиловый эфир 1-{2-нитро-3-[4-(3-оксобутил)фенокси]фенил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Промежуточное монофтор соединение получают с помощью способа 2. Его получают в виде желтого твердого продукта (выход 90%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,20 (т, 3H), 1,77-1,93 (м, 4H), 2,35 (м, 1H), 2,73-2,79 (т, 2H), 3,18-3,22 (м, 2H), 4,08 (кв, 2H), 6,77-6,86 (м, 2H), 7,25-7,31 (м, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4$ 296,12, найдено 297,2. Следуя общей процедуре 1, получают соединение А145 в виде желтого масла (61%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,19 (т, 3H), 1,77-1,83 (м, 2H), 1,88-1,92 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 2,30-2,33 (м, 1H), 2,66-2,82 (м, 6H), 3,18-3,22 (м, 2H), 4,07 (кв, 2H), 6,50 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,88 (д, 2H), 7,08 (д, 2H), 7,16 (т, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ 440,19, найдено 441,1 (MH^+).

Соединение А146.

Этиловый эфир 1-[3-(4-бензоилфенокси)-2-нитрофенил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 2]. Промежуточное соединение получают в виде желтого твердого продукта (выход 90%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,20 (т, 3H), 1,77-1,93 (м, 4H), 2,35 (м, 1H), 2,73-2,79 (т, 2H), 3,18-3,22 (м, 2H), 4,08 (кв, 2H), 6,77-6,86 (м, 2H), 7,25-7,31 (м, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4$ 296,12, найдено 297,2 (MH^+). Следуя общей процедуре 1, получают соединение А146 в виде желтого твердого продукта (44%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,20 (т, 3H), 1,80-1,91 (м, 4H), 2,37 (м, 1H), 2,74-2,81 (м, 2H), 3,22-3,25

(м, 2Н), 4,10 (кв, 2Н), 6,68 (д, 1Н), 6,93 (д, 1Н), 7,02 (д, 2Н), 7,29 (т, 1Н), 7,42 (т, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,70 (д, 2Н), 7,76 (д, 2Н).

Точная масса, вычислено для $C_{27}H_{26}N_2O_6$ 474,18, найдено 475,2 (MH^+).

Соединение А147.

{4-[6-(4-Этоксипиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}-(4-фторфенил)метанон.

[Способ 1а]. Очистка с помощью ВЭЖХ. Выход 24%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,03 (с, 1Н); 7,66 (м, 4Н); 7,07 (м, 2Н); 6,98 (м, 2Н); 3,65 (м, 2Н); 3,48 (м, 1Н); 3,39 (кв, 2Н); 3,25 (м, 2Н); 1,77 (м, 2Н); 1,56 (м, 2Н); 1,06 (т, 3Н).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 467 (M^+H^+), 100%.

Соединение А148.

1-[6-(2-Метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ол.

[Способ 3]. Очистка с помощью ВЭЖХ. Выход 35% желтого масла.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO$) δ (м.д.): 8,26 (с, 1Н); 6,67 (с, 1Н); 4,82 (с, 1Н); 3,75 (м, 2Н); 3,68 (с, 3Н); 3,31 (м, 2Н); 1,76 (м, 2Н); 1,41 (м, 2Н).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 389 (M^+H^+), 100%.

Соединение А149.

Этиловый эфир 1-[6-(4-ацетилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а]. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ, с получением соединения А149 в виде желтого твердого продукта (57 мг, 70%).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,28 (т, 3Н), 1,80-1,90 (м, 2Н), 1,98-2,03 (м, 2Н), 2,62 (с, 3Н), 3,22 (т, 2Н), 3,97-4,03 (м, 2Н), 4,17 (кв, 2Н), 7,25 (д, 2Н), 8,02 (д, 2Н), 8,17 (с, 1Н).

Точная масса, вычислено для $C_{20}H_{22}N_4O_6$ 414,15, найдено 415,2 (MH^+).

Соединение А150.

(1-{6-[4-(4-Фторбензоил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-ил)-(4-фторфенил)-метанон.

[Способ 1а]. Очистка с помощью ВЭЖХ. Выход 40% желтого твердого продукта в виде соли ТФА.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 10,0 (с, 1Н); 8,19 (с, 1Н); 8,01 (м, 2Н); 7,91 (м, 2Н); 7,76 (м, 4Н); 7,19 (м, 2Н); 7,09 (м, 4Н); 4,0,6 (д, 2Н); 3,52 (м, 1Н); 3,25 (м, 2Н); 1,88 (м, 4Н).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 545,4 (M^+H^+), 100%.

Соединение А151.

4-(4-{6-[4-(4-Фторбензоил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-илокси} фенил)бутан-2-он.

[Способ 1а]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает желтый твердый продукт. Выход 62%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,25 (с, 1Н); 8,04 (м, 2Н); 7,26 (м, 4Н); 7,10 (д, 2Н); 4,19 (м, 2Н); 3,61 (м, 1Н); 3,35 (м, 2Н); 2,96 (т, 2Н); 2,83 (т, 2Н); 2,21 (с, 3Н); 2,00 (м, 4Н).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 493,4 (M^+H^+), 100%.

Соединение А152.

4-(4-Метансульфонилфенокси)-5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин.

[Способ 1а]. Сырой продукт растворяют в ДМФ и очищают с помощью ВЭЖХ. Желтый твердый продукт. Выход 66 мг, 72%.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,43 (м, 1Н); 8,12 (с, 1Н); 7,94 (тт, 2Н); 7,49 (ддд, 1Н); 7,28 (тт, 2Н); 7,15 (м, 1Н); 7,01 (м, 1Н); 4,10 (гептет, 1Н); 3,96 (тт, 2Н); 3,34 (м, 2Н); 3,00 (с, 3Н); 2,15 (м, 2Н); 1,75 (м, 2Н).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 488 ($M+H^+$), 100%.

Соединение А153.

4-(4-Метансульфонилфенокси)-5-нитро-6-[4-(пиридин-4-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин.

[Способ 1а]. Сырой продукт растворяют в дихлорметане и очищают с помощью ВЭЖХ. Желтый твердый продукт. Выход 85 мг, 87%.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,41 (м, 2Н); 8,10 (с, 1Н); 7,94 (м, 2Н); 7,79 (м, 2Н); 7,33 (м, 2Н); 4,02 (м, 3Н); 3,37 (м, 2Н); 3,06 (с, 3Н); 2,20 (м, 2Н); 1,78 (м, 2Н).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 488 ($M+H^+$), 100%.

Соединение А154.

4-(4-Метансульфонилфенокси)-5-нитро-6-(4-фенилсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин.

[Способ 1а]. Сырой продукт растворяют в дихлорметане и очищают с помощью ВЭЖХ. Желтый твердый продукт. Выход 80 мг, 83%.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 7,97 (с, 1Н); 7,78 (м, 2Н); 7,21 (м, 2Н); 7,15 (м, 3Н); 7,08 (м, 2Н); 3,80 (м, 2Н); 3,16 (гептет, 1Н); 3,06 (м, 2Н); 2,86 (с, 3Н); 1,87 (м, 2Н); 1,50 (м, 2Н).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 487 ($M+H^+$), 100%.

Соединение А155.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметилсульфанилфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 1а], желтый твердый продукт (92%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,79 (м, 2H), 1,98 (м, 2H), 2,58 (м, 1H), 3,18 (т, 2H), 3,85 (м, 2H), 4,10 (кв, 2H), 7,58 (д, 2H), 7,67 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 10,13 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 471,45, найдено 472,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение А156.

5-[1,3]Диоксолан-2-ил-4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонилфеноксипиримидин.

Используя способ, описанный здесь, получают соединение А156. Сырую смесь очищают с помощью флэш-хроматографии, элюируют 50% этилацетатом/гексаном, с получением соединения А156 (316,5 мг, 67,8%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,24 (с, 1H), 7,93 (д, 2H), 7,26 (д, 2H), 5,95 (с, 1H), 4,10 (м, 2H), 3,96 (м, 2H), 3,17 (кв, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,14 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,28 (д, 6H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$: m/z 516,3 ($\text{M}+\text{H}^+$ 100%).

Соединение А157.

4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонилфеноксипиримидин-5-карбальдегид.

Соединение А156 гидролизуют с использованием водного раствора HCl в смеси ацетона/ацетонитрила, с получением соединения А157 (30,0 мг, 93,72%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,3 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,96 (д, 2H), 7,32 (д, 2H), 4,12 (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,22 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 3,00 (кв, 1H), 2,06 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 1,27 (д, 6H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: m/z 472,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А158.

5-[1,3]Диоксолан-2-ил-4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-илфеноксипиримидин.

Белый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,62 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,08 (д, 2H), 7,28 (д, 2H), 6,06 (с, 1H), 4,24 (м, 2H), 4,13 (м, 2H), 4,04 (м, 2H), 3,23 (м, 2H), 3,07 (кв, 1H), 2,20 (м, 2H), 2,02 (м, 2H), 1,33 (д, 6H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$: m/z 522,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Промежуточное соединение 4-хлор-5-[1,3]диоксолан-2-ил-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-илфеноксипиримидин получают с использованием следующего способа: оксихлорид фосфора (200 мл, 2184,8 ммоль) добавляют по каплям (капельная воронка) в ДМФ при 0°C и перемешивают в течение 1 ч, обрабатывают 4,6 дигидрокси-пиримидином (50,0 г, 446,1 ммоль) и перемешивают в течение получаса при комнатной температуре. Гетерогенную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Летучие продукты удаляют при пониженном давлении и остаток выливают в воду со льдом и экстрагируют хлороформом и простым диэтиловым эфиром, промывают бикарбонатом натрия и концентрируют при высоком вакууме. Полученную смесь очищают на двуокиси кремния (CH_2Cl_2) с получением 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида в виде желтого твердого продукта (54,0 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,3 (с, 1H, альдегид), 8,7 (с, 1H, пиримидин).

Соединение 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида (8,6 г, 0,049 ммоль), безводный этиленгликоль (8,2 мл) и *p*-толуол-сульфоновую кислоту (150 мг) смешивают в бензоле (200 мл) и нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Концентрируют при высоком вакууме, извлекают хлороформом, водой, бикарбонатом натрия и хлоридом натрия, концентрируют. Реакционную смесь очищают на двуокиси кремния (CH_2Cl_2), с получением 4,6-дихлор-5-[1,3]диоксолан-2-илпиримидина (8,86 г, 82,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,8 (с, 1H); 6,3 (с, 1H); 4,3 (м, 2H); 4,1 (м, 2H).

К смеси 4,6-дихлор-5-[1,3]диоксолан-2-илпиримидина (100,0 мг, 0,45 ммоль) и добавленного карбоната калия (80,62 мг, 0,45 ммоль) в ДМФ (5 мл), охлажденной до 0°C , по каплям добавляют раствор 4-[1,2,3]тиадиазол-4-илфенола (ДМФ).

Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, с получением 4-хлор-5-[1,3]диоксолан-2-ил-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-илфеноксипиримидина. ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: m/z 362,9 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А159.

4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-илфеноксипиримидин-5-карбальдегид.

Белый твердый продукт (18,01 мг, 25,9%);

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,7 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,14 (д, 2H), 7,34 (д, 2H), 4,19 (м, 2H), 3,40 (м, 2H), 3,26 (м, 1H), 3,07 (кв, 1H), 2,20 (м, 2H), 2,02 (м, 2H), 1,33 (д, 6H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$: m/z 478,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение А160.

4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-илфеноксипиримидин-5-карбоновая кислота.

Белый твердый продукт (3,8 мг, 13,63%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ (м.д.): 9,23 (с, 1H), 8,13 (д, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,29 (д, 2H), 4,61 (м, 2H),

3,30 (м, 2Н), 3,05 (кв, 1Н), 2,15 (м, 2Н), 1,97 (м, 2Н), 1,32 (д, 6Н).

ЖХ-МС (ИЭР) для $C_{23}H_{23}N_7O_4S$: m/z 494,3 ($M+H^+$, 100%).

Соединение А161.

[4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-илфеноксипиримидин-5-ил)]метанол.

Желтый твердый продукт (17,5 мг, 85,03%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,63 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 8,11 (д, 2Н), 7,27 (д, 2Н), 4,77 (с, 2Н), 4,23 (м, 2Н), 3,28 (м, 2Н), 3,28 (м, 1Н), 3,07 (кв, 1Н), 2,21 (м, 2Н), 2,03 (м, 2Н), 1,34 (д, 6Н).

ЖХ-МС (ИЭР) для $C_{23}H_{25}N_7O_3S$: m/z 480,3 ($M+H^+$, 100%).

Соединение А162.

[4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-илфеноксипиримидин-5-илметил)диметиламин.

Белый твердый продукт, (4,2 мг, 15,83%), ЖХ-МС (ИЭР) для $C_{25}H_{30}N_8O_2S$: m/z 507,3 ($M+H^+$, 100%).

Соединение А163.

4-[4-(3-трет-Бутил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(6-метансульфонилпиримидин-3-илокси)-5-нитропиримидин.

Соединение А163 получают с использованием общей процедуры для добавления амина к пиримидину; желтый твердый продукт (82 мг, 81%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,60 (с, 1Н); 8,19 (с, 1Н); 8,18 (д, 1Н); 7,79 (д, 1Н); 4,12 (дш, 2Н); 3,39-3,29 (м, 3Н); 3,26 (с, 3Н); 2,22 (дш, 2Н); 2,06-2,02 (м, 2Н); 1,36 (с, 9Н).

Точная масса, вычислено для $C_{21}H_{25}N_7O_6$ 503,16.

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 504,2 ($M+H^+$, 100%).

Соединение А164.

4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонилфеноксипиримидин-5-карбонитрил.

К раствору 4-хлор-6-(4-метансульфонилфеноксипиримидин-5-карбонитрила (80,0 мг, 0,25 ммоль) и 4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидина (107,1 мг, 0,50 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляют карбонат калия (68,3 мг, 0,50 ммоль), и полученную смесь оставляют перемешиваться в течение 2 ч при комнатной температуре. Извлекают этилацетатом, бикарбонатом натрия, сушат с помощью сульфата магния и выпаривают. Сырой продукт кристаллизуют с помощью этилацетата/гексана в течение ночи и отфильтровывают, с получением соединения А164 в виде желтого твердого продукта (30,6 мг). ЖХ-МС (ИЭР) для $C_{23}H_{26}N_6O_4S$: m/z 483,3 ($M+H^+$, 100%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,00 (д, 2Н), 7,38 (д, 2Н), 4,82 (м, 2Н), 3,45 (м, 2Н), 3,31 (м, 1Н), 3,10 (с, 3Н), 3,08 (м, 1Н), 2,35 (с, 3Н), 2,24 (м, 2Н), 2,03 (м, 2Н), 1,34 (д, 6Н).

Соединение А165.

1-[4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонилфеноксипиримидин-5-ил)]этанол.

К раствору 1-[4-хлор-6-(4-метансульфонилфеноксипиримидин-5-ил)]этанола (0,21 ммоль, 70 мг) и 4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидина (0,21 ммоль, 49 мг) в N,N-диметилформамиде (500 мкл) добавляют карбонат калия (0,21 ммоль, 29 мг). Смесь подвергают нагреву в СВЧ-печи при 100°C, в течение 150 с. Ход нагрева отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии и ЖХ-МС. Реакционную смесь обрабатывают водой, и желаемое соединение экстрагируют этилацетатом. Органический слой выпаривают в вакууме. Очистка с помощью ВЭЖХ дает соединение А165 в виде белого твердого продукта (20 мг, 20%).

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,24 (с, 1Н); 8,01 (д, 2Н); 7,32 (д, 2Н); 4,02 (м, 2Н); 3,22 (м, 3Н); 3,10 (м, 1Н); 3,08 (с, 3Н); 2,69 (с, 3Н); 2,18 (м, 2Н); 2,02 (м, 2Н); 1,35 (д, 6Н).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 486,3 ($M+H^+$, 100%).

Пример 13. Синтез соединений по настоящему изобретению.

Соединение В1.

Этиловый эфир 1-{6-[(бензо[1,3]диоксол-5-илметил)амино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Общий способ 14.

Исходный материал, этиловый эфир {6-хлор-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты получают с помощью общего способа 2, смесь этилового эфира {6-хлор-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты (63 мг, 0,2 ммоль), амина (1,1 экв, 33 мг, 0,22 ммоль) и карбоната калия (1,1 экв, 31 мг, 0,22 ммоль) в ДМФ (1 мл) перемешивают при 100°C в течение 3 мин в СВЧ Smith Synthesizer. ВЭЖХ очистка дает соединение В1 в виде желтого масла (59 мг, 54%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,58 (с, 1Н); 8,01 (с, 1Н); 6,63 (д, 2Н); 6,61 (с, 1Н); 5,79 (с, 2Н); 4,51 (д, 2Н); 3,99 (кв, 2Н); 3,70 (дт, 2Н); 3,10 (тд, 2Н); 2,48 (м, 1Н); 1,88 (дт, 2Н); 1,70 (тд, 2Н); 1,09 (т, 3Н).

Точная масса, вычислено для $C_{20}H_{23}N_5O_6$ 429,16, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 430,0 ($M+H^+$, 100%).

Соединение В2.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(3,4,5-триметоксибензиламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 14]. Фильтрование реакционной смеси и очистка фильтрата с помощью полупрепаративной ВЭЖХ дают чистый продукт, выход 28%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,71 (м, 1H); 8,07 (с, 1H); 7,10 (с, 2H); 6,42 (с, 2H); 4,56 (д, 2H); 4,02 (кв, 2H); 3,71 (с, 6H); 3,69 (с, 3H); 3,16 (м, 2H); 2,52 (м, 1H); 1,91 (м, 2H); 1,74 (м, 2H); 1,12 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для C₂₂H₂₉N₅O₇: m/z 475 (M+H⁺, 100%).

Соединение В3.

(5-Нитро-6-пиперидин-1-илпиримидин-4-ил)-(3-трифторметилбензил)амин.

[Способ 14]. Продукт очищают с помощью препаративной ТСХ с использованием гексана/этилацетата (9:1).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,65 (с); 8,05 (с, 1H, пиримидин); 7,65 (д, 1H); 7,50 (м, 2H); 7,40 (д, 1H); 5,00 (с, 2H); 3,50 (м, 4H), 1,80 (с, NH); 1,75-1,60 (м, 5H).

Соединение В4.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(2-трифторметилбензиламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 14]. Остаток фильтруют через слой двуокиси кремния [SiO₂; EtOAc/гексан; 50:50], и растворитель удаляют в вакууме. Выход 0,143 г, 50%. Желтое масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,63 (м, 1H); 8,07 (с, 1H); 7,68 (м, 1H); 7,53 (м, 2H); 7,40 (м, 1H); 5,01 (м, 2H); 4,17 (м, 2H); 3,89 (м, 2H); 3,21 (м, 2H); 2,63 (м, 1H); 2,03 (м, 2H); 1,85 (м, 2H); 1,28 (м, 3H). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 390 (M+H⁺, 100%).

Соединение В5.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметилбензиламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 14]. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток очищают с помощью препаративной ТСХ.

[SiO₂; EtOAc/гексан; 10:90]. Выход 0,227 г, 73%. Желтое масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,69 (м, 1H); 8,06 (с, 1H); 7,60 (д, 2H); 7,45 (д, 2H); 4,87 (м, 2H); 4,17 (м, 2H); 3,90 (м, 2H); 3,22 (м, 2H); 2,64 (м, 1H); 2,03 (м, 2H); 1,85 (м, 2H); 1,28 (м, 3H).

Соединение В6.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(3-трифторметилбензиламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 14]. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток очищают с помощью препаративной ТСХ. [SiO₂; EtOAc/гексан; 10:90]. Выход 0,177 г, 65%. Желтый твердый продукт.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,69 (м, 1H); 8,06 (с, 1H); 7,61 (м, 1H); 7,54 (м, 2H); 7,48 (м, 1H); 4,87 (м, 2H); 4,17 (м, 2H); 3,90 (м, 2H); 3,22 (м, 2H); 2,64 (м, 1H); 2,03 (м, 2H); 1,85 (м, 2H); 1,28 (м, 3H).

Соединение В7.

(5-Нитро-6-пиперидин-1-илпиримидин-4-ил)-(2-трифторметилбензил)амин.

[Способ 14]. Продукт очищают с помощью препаративной ТСХ с использованием гексана/этилацетата (9:1).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,65 (с); 8,05 (с, 1H, пиримидин); 7,65 (д, 1H); 7,50 (м, 2H); 7,40 (д, 1H); 5,00 (с, 2H); 3,50 (м, 4H), 1,80 (с, NH), 1,75-1,60 (м, 5H).

Соединение В8.

(5-Нитро-6-пиперидин-1-илпиримидин-4-ил)-(4-трифторметилбензил)амин.

Продукт очищают с помощью препаративной ТСХ с использованием гексана/этилацетата/дихлорметана (8:1:1).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 9,05 (с); 8,05 (с, 1H, пиримидин); 7,70 (д, 2H); 7,50 (д, 2H); 4,90 (с, 2H); 3,40 (м, 4H), 1,75-1,60 (м, 6H).

Соединение В9.

Этиловый эфир 1-[5-амино-6-(3-трифторметилбензиламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Общий способ 15.

Дизамещенный-5-нитропиримидин (180 мг, 0,4 ммоль) растворяют в этилацетате (5 мл) и продувают газообразным N₂. Добавляют палладиевый катализатор [5%, Pd/C] и вводят в смесь газообразный водород. Реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют через целит и растворитель удаляют в вакууме. Выход 0,158 г, 94%. Белый твердый продукт.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,69 (м, 1H); 8,06 (с, 1H); 7,61 (м, 1H); 7,54 (м, 2H); 7,48 (м, 1H); 4,87 (м, 2H); 4,17 (м, 2H); 3,90 (м, 2H); 3,22 (м, 2H); 2,64 (м, 1H); 2,03 (м, 2H); 1,85 (м, 2H); 1,28 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 424 (M+H⁺, 100%).

Соединение В10.

Этиловый эфир 1-[5-амино-6-(4-трифторметилбензиламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 15]. Выход 0,121 г, 72%. Белый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,13 (с, 1H); 7,58 (д, 2H); 7,46 (д, 2H); 4,75 (м, 2H); 4,17 (м, 2H); 3,43 (м, 2H); 2,86 (м, 2H); 2,49 (м, 1H); 2,05 (м, 2H); 1,86 (м, 2H); 1,29 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 424 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В11.

Этиловый эфир 1-[6-(4-бромфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Общий способ 16.

Этиловый эфир [6-хлор-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты (415 мг, 1,32 ммоль) и 4-броманилин (309 мг, 1,80 ммоль) растворяют в безводном 1,4-диоксане (0,5-1 мл) и облучают в герметичной СВЧ реакционной пробирке при 250°C, в течение 300 с. Реакционную смесь пропускают через слой двуокиси кремния [SiO_2 ; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,070 г, 12%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 9,98 (с, 1H); 8,03 (с, 1H); 7,41 (м, 2H); 7,17 (м, 2H); 4,09 (м, 2H); 3,83 (м, 2H); 3,16 (м, 2H); 2,77 (м, 1H); 1,97 (м, 2H); 1,78 (м, 2H); 1,20 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 451, 452 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В12.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметилфениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Выход 0,010 г, 14%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,11 (с, 1H); 8,07 (с, 1H); 7,69 (д, 2H); 7,54 (д, 2H); 4,09 (м, 2H); 3,84 (м, 2H); 3,17 (м, 2H); 2,58 (м, 1H); 1,97 (м, 2H); 1,79 (м, 2H); 1,20 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 440 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В13.

Этиловый эфир 1-[6-(метилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16] Выход 0,062 г, 93%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) (м.д.): δ 8,09 (с, 1H); 7,33 (м, 2H); 7,17 (м, 3H); 4,14 (м, 2H); 3,92 (м, 2H); 3,54 (с, 3H); 3,19 (м, 2H); 2,58 (м, 1H); 1,99 (м, 2H); 1,83 (м, 2H); 1,26 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 386 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В14.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметоксифениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Выход 0,066 г, 92%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) (м.д.): δ 10,09 (с, 1H); 8,11 (с, 1H); 7,63 (д, 2H); 7,22 (д, 2H); 4,17 (м, 2H); 3,91 (м, 2H); 3,25 (м, 2H); 2,66 (м, 1H); 2,05 (м, 2H); 1,86 (м, 2H); 1,28 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 456 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В15.

Этиловый эфир 1-[6-(4-фторфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Выход 0,071 г, 100%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,01 (с, 1H); 8,08 (с, 1H); 7,50 (м, 2H); 7,06 (м, 2H); 4,16 (м, 2H); 3,90 (м, 2H); 3,23 (м, 2H); 2,65 (м, 1H); 2,03 (м, 2H); 1,86 (м, 2H); 1,27 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 390 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В16.

Этиловый эфир 1-[6-(3,5-дифторфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Выход 0,066 г, 89%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,13 (с, 1H); 8,15 (с, 1H); 7,29 (м, 2H); 6,60 (м, 1H); 4,16 (м, 2H); 3,90 (м, 2H); 3,22 (м, 2H); 2,64 (м, 1H); 2,03 (м, 2H); 1,84 (м, 2H); 1,27 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 408 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В17.

Этиловый эфир 1-[6-(3,5-дихлорфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Выход 0,023 г, 33%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,08 (с, 1H); 8,16 (с, 1H); 7,62 (м, 2H); 7,15 (м, 1H); 4,17 (м, 2H); 3,91 (м, 2H); 3,23 (м, 2H); 2,66 (м, 1H); 2,05 (м, 2H); 1,85 (м, 2H); 1,28 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 440 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В18.

Этиловый эфир 1-[6-(бензо[1,3]диоксол-5-иламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO₂; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,063 г, 70%. Оранжевое масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 9,96 (с, 1H); 8,09 (с, 1H); 7,17 (с, 1H); 6,81 (м, 2H); 5,98 (с, 2H); 4,16 (кв, 2H); 3,91 (м, 2H); 3,24 (м, 2H); 2,64 (м, 1H); 2,04 (м, 2H); 1,86 (м, 2H); 1,27 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 416 (M+H⁺, 100%).

Соединение В19.

Этиловый эфир 1-[6-(2-бром-4-трифторметоксифениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Реакционную смесь пропускают через слой двуокиси кремния [SiO₂; EtOAc/гексан; 10:90]. Выход 0,020 г, 24%. Желтый твердый продукт.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,21 (с, 1H); 8,28 (м, 1H); 8,06 (с, 1H); 7,42 (м, 1H); 7,17 (м, 1H); 4,09 (м, 2H); 3,85 (м, 3,85); 3,18 (м, 2H); 2,55 (м, 1H); 1,38 (м, 2H); 1,79 (м, 2H); 1,20 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 535, 536 (M+H⁺, 100%).

Соединение В20.

Этиловый эфир 1-[6-(2-фторфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO₂; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,016 г, 22%. Желтое масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,11 (с, 1H); 8,16 (м, 2H); 7,15 (м, 3H); 4,16 (м, 2H); 3,92 (м, 2H); 3,25 (м, 2H); 2,65 (м, 1H); 2,03 (м, 2H); 1,86 (м, 2H); 1,28 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 390.

Соединение В21.

Этиловый эфир 1-[6-(3-фторфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Реакционную смесь пропускают через слой двуокиси кремния [SiO₂; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,034 г, 43%. Желтый твердый продукт.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,12 (с, 1H); 8,14 (с, 1H); 7,63 (м, 1H); 7,31 (м, 1H); 7,23 (м, 1H); 6,87 (м, 1H); 4,17 (м, 2H); 3,91 (м, 2H); 3,24 (м, 2H); 2,65 (м, 1H); 2,05 (м, 2H); 1,86 (м, 2H); 1,28 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 390 (M+H⁺, 100%).

Соединение В22.

Этиловый эфир 1-{6-[(2-фторфенил)метиламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO₂; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,018 г, 23%. Желтое масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,09 (с, 1H); 7,14 (м, 2H); 7,03 (м, 2H); 4,15 (м, 2H); 3,93 (м, 2H); 3,51 (с, 3H); 3,20 (м, 2H); 2,60 (м, 1H); 2,00 (м, 2H); 1,83 (м, 2H); 1,27 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 404 (M+H⁺, 100%).

Соединение В23.

Этиловый эфир 1-[6-(этилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO₂; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,008 г, 8%. Желтое масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,13 (с, 1H); 7,32 (м, 2H); 7,20 (м, 2H); 7,12 (м, 1H); 4,14 (м, 4H); 3,86 (м, 2H); 3,14 (м, 5H); 2,57 (м, 1H); 1,98 (м, 2H); 1,83 (м, 2H); 1,24 (м, 4H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 400 (M+H⁺, 100%).

Соединение В24.

Этиловый эфир 1-{6-[(4-хлорфенил)метиламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO₂; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,008 г, 8%. Желтое масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,10 (с, 1H); 7,29 (д, 2H); 7,10 (д, 2H); 4,15 (м, 2H); 3,93 (м, 2H); 3,52 (с, 3H); 3,21 (м, 2H); 2,56 (м, 1H); 2,01 (м, 2H); 1,85 (м, 2H); 1,26 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 420 (M+H⁺, 100%).

Соединение В25.

Этиловый эфир 1-[6-(4-диформетилбензиламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 14]. ВЭЖХ дает соединение В25 в виде желтого масла (58 мг, 64%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,48 (с, 1H); 8,13 (с, 1H); 7,27 (д, 2H); 7,05 (д, 2H); 4,72 (д, 2H); 4,10 (кв, 2H); 3,80 (дт, 2H); 3,25 (тд, 2H); 2,60 (м, 1H); 2,00 (дт, 2H); 1,84 (тд, 2H); 1,19 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для $C_{20}H_{23}F_2N_5O_5$, 451,17, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 452,1 ($M+H^+$, 100%).

Соединение В26.

Этиловый эфир 1-{6-[(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)амино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 14]. ВЭЖХ дает соединение В26 в виде желтого твердого продукта (62 мг, 56%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,86 (с, 1H); 8,28 (с, 1H); 6,95 (д, 1H); 6,93 (с, 1H); 6,89 (д, 1H); 4,75 (д, 2H); 4,25 (кв, 2H); 3,96 (дт, 4H); 3,87 (дт, 2H); 3,38 (тд, 2H); 2,75 (м, 1H); 2,15 (дт, 2H); 1,98 (тд, 2H); 1,35 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для $C_{21}H_{25}N_5O_6$ 443,18, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 444,6 ($M+H^+$, 100%).

Соединение В27.

Этиловый эфир 1-{6-[(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-илметил)амино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 14]. ВЭЖХ дает соединение В27 в виде желтого твердого продукта (62 мг, 56%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,86 (с, 1H); 8,28 (с, 1H); 6,95 (д, 1H); 6,93 (с, 1H); 6,89 (д, 1H); 4,75 (д, 2H); 4,25 (кв, 2H); 3,96 (дт, 4H); 3,87 (дт, 2H); 3,38 (тд, 2H); 2,75 (м, 1H); 2,15 (дт, 2H); 1,98 (тд, 2H); 1,35 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для $C_{21}H_{25}N_5O_6$ 443,18, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 444,6 ($M+H^+$, 100%).

Соединение В28.

Этиловый эфир 1-{6-[(2,3-дигидробензофуран-5-илметил)амино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 14]. ВЭЖХ дает соединение В28 в виде желтого твердого продукта (62 мг, 57%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,47 (с, 1H); 8,02 (с, 1H); 7,12 (с, 1H); 7,02 (д, 1H); 6,68 (д, 1H); 4,62 (д, 2H); 4,50 (т, 2H); 4,09 (кв, 2H); 3,81 (дт, 2H); 3,15 (д, 2H); 3,12 (т, 2H); 2,55 (м, 1H); 1,95 (дт, 2H); 1,77 (тд, 2H); 1,19 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для $C_{21}H_{25}N_5O_5$ 427,19, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 428,1 ($M+H^+$, 100%).

Соединение В29.

Этиловый эфир 1-{6-[(6-фтор-4H-бензо[1,3]диоксин-8-илметил)амино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 14]. ВЭЖХ дает соединение В29 в виде желтого твердого продукта (77 мг, 67%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,92 (с, 1H); 8,09 (с, 1H); 6,88 (дд, 1H); 6,58 (дд, 1H); 5,22 (с, 2H); 4,80 (с, 2H); 4,68 (д, 2H); 4,09 (кв, 2H); 3,80 (д, 2H); 3,19 (тд, 2H); 2,57 (м, 1H); 1,96 (дт, 2H); 1,79 (тд, 2H); 1,19 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для $C_{21}H_{24}FN_5O_6$ 461,17, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 462,3 ($M+H^+$, 100%).

Соединение В30.

Этиловый эфир 1-[6-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-иламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO_2 ; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,069 г, 71%. Желтое масло.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 9,96 (с, 1H); 8,09 (с, 1H); 7,24 (м, 1H); 7,04 (м, 1H); 6,95 (м, 1H); 4,22 (м, 6H); 3,90 (м, 2H); 3,22 (м, 2H); 2,63 (м, 1H); 2,19 (м, 2H); 2,03 (м, 2H); 1,85 (м, 2H); 1,26 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 444 ($M+H^+$, 100%).

Соединение В31.

Этиловый эфир 1-{6-[4-(морфолин-4-сульфонил)фениламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO_2 ; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,030 г, 29%. Желтое масло.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 10,29 (с, 1H); 8,19 (с, 1H); 7,89 (д, 2H); 7,74 (д, 2H); 4,17 (м, 2H); 3,91 (м, 2H); 3,75 (м, 3,75); 3,27 (м, 2H); 3,02 (м, 6H); 2,66 (м, 1H); 2,07 (м, 2H); 1,87 (м, 2H); 1,28 (м, 4H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 521 ($M+H^+$, 100%).

Соединение В32.

Этиловый эфир 1-[6-(2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-4-иламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO_2 ; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,069 г, 74%. Желтый твердый продукт.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 10,06 (с, 1H); 8,10 (с, 1H); 7,61 (с, 1H); 7,25 (с, 1H); 7,04 (м, 2H); 4,17 (м, 2H); 3,91 (м, 2H); 3,25 (м, 2H); 2,65 (м, 1H); 2,05 (м, 2H); 1,87 (м, 2H); 1,28 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 452 ($M+H^+$, 100%).

Соединение В33.

Этиловый эфир 1-[6-(2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-5-иламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Препаративная ТСХ [SiO_2 ; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,048 г, 50%. Желтый твердый

продукт.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 9,87 (с, 1H); 8,13 (с, 1H); 7,67 (м, 1H); 7,25 (с, 1H); 7,09 (м, 1H); 6,92 (м, 1H); 4,17 (м, 2H); 3,92 (м, 2H); 3,26 (м, 2H); 2,66 (м, 1H); 2,06 (м, 2H); 1,88 (м, 2H); 1,58 (м, 2H); 1,28 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 452 (M+H⁺, 100%).

Соединение В34.

Этиловый эфир 1-[6-(1,1-диоксо-1H-1λ⁶-бензо[b]тиофен-6-иламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Препаративная ТСХ [SiO₂; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,021 г, 22%. Желтый твердый продукт.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,23 (с, 1H); 8,35 (м, 1H); 8,07 (с, 1H); 7,51 (м, 1H); 7,21 (м, 1H); 7,08 (м, 1H); 6,57 (м, 1H); 4,05 (кв, 2H); 3,79 (м, 2H); 3,13 (м, 2H); 2,53 (м, 1H); 1,93 (м, 2H); 1,74 (м, 2H); 1,15 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 460 (M+H⁺, 100%)

Соединение В35.

Этиловый эфир 1-{6-[(фуран-3-илметил)амино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 14]. ВЭЖХ дает соединение В35 в виде желтого твердого продукта (46 мг, 61%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,71 (с, 1H); 8,16 (с, 1H); 7,44 (с, 1H); 7,37 (д, 1H); 6,35 (д, 1H); 4,59 (д, 2H); 4,11 (кв, 2H); 3,82 (дт, 2H); 3,26 (тд, 2H); 2,61 (м, 1H); 2,00 (дт, 2H); 1,84 (тд, 2H); 1,20 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для C₁₇H₂₁N₅O₅ 375,15, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 376,1 (M+H⁺, 100%).

Соединение В36.

Этиловый эфир 1-{6-[2-(4-метоксифенокс)этиламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 14]. ВЭЖХ дает соединение В36 в виде желтого твердого продукта (77 мг, 69%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 9,22 (с, 1H); 8,26 (с, 1H); 6,90 (д, 2H); 6,87 (д, 2H); 4,20 (т, 2H); 4,19 (т, 2H); 4,04 (кв, 2H); 3,93 (дт, 2H); 3,79 (с, 3H); 3,39 (тд, 2H); 2,72 (м, 1H); 2,11 (дт, 2H); 1,94 (тд, 2H); 1,30 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для C₂₁H₂₇N₅O₆ 445,20, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 446,2 (M+H⁺, 100%).

Соединение В37.

Этиловый эфир 1-{6-[2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)этиламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 14]. ВЭЖХ дает соединение В37 в виде желтого твердого продукта (63 мг, 54%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,47 (с, 1H); 8,04 (с, 1H); 7,91 (с, 1H); 7,19 (д, 1H); 7,01 (дд, 2H); 6,80 (дд, 1H); 4,08 (кв, 2H); 3,84 (дт, 2H); 3,78 (с, 3H); 3,13 (тд, 2H); 3,03 (т, 2H); 2,54 (м, 5H); 1,94 (дт, 2H); 1,76 (тд, 2H); 1,18 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для C₂₃H₂₈N₆O₅ 468,21 (ИЭР) m/z 469,2, 100%.

Соединение В38.

(3,4-Дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амин.

[Способ 16]. Препаративная ТСХ [SiO₂; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,003 г, 3%. Желтое масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 9,78 (с, 1H); 7,87 (с, 1H); 6,85 (м, 1H); 6,74 (м, 1H); 4,00 (м, 4H); 3,71 (м, 2H); 2,86 (м, 2H); 1,97 (м, 2H); 1,58 (м, 2H); 1,12 (м, 2H); 1,03 (м, 6H); 0,69 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 414 (M+H⁺, 100%).

Соединение В39.

(3-Фторфенил)-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амин.

[Способ 16]. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO₂; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,007 г, 9%. Желтое масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,11 (с, 1H); 8,08 (с, 1H); 7,59 (м, 1H); 7,26 (м, 1H); 7,20 (м, 1H); 6,82 (м, 1H); 3,90 (м, 2H); 3,04 (м, 2H); 1,76 (м, 2H); 1,56 (м, 1H); 1,29 (м, 2H); 1,20 (м, 4H); 0,86 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 360 (M+H⁺, 100%).

Соединение В40.

(3-Метоксифенил)-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амин.

[Способ 16]. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO₂; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,002 г, 2%. Желтое масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,04 (с, 1H); 8,04 (с, 1H); 7,21 (м, 2H); 7,04 (м, 1H); 6,67 (м, 1H); 3,87 (м, 2H); 3,75 (с, 3H); 3,02 (м, 2H); 1,74 (м, 2H); 1,49 (м, 1H); 1,27 (м, 2H); 1,19 (м, 4H); 0,84 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 404 (M+H⁺, 100%).

Соединение В41.

Этиловый эфир 1-{6-[(3-фторфенил)метиламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-

карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO₂; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,023 г, 30%. Светло-коричневое масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,13 (с, 1H); 7,26 (м, 1H); 6,88 (м, 3H); 4,13 (кв, 2H); 3,91 (м, 2H); 3,53 (с, 3H); 3,19 (м, 2H); 2,58 (м, 1H); 1,99 (м, 2H); 1,81 (м, 2H); 1,24 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 404 (M+H⁺, 100%).

Соединение В42.

Этиловый эфир 1-[6-(4-бензоилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO₂; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,059 г, 65%. Светло-желтый твердый продукт.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,31 (с, 1H); 8,21 (с, 1H); 7,89 (м, 2H); 7,82 (м, 4H); 7,61 (м, 1H); 7,50 (м, 2H); 4,19 (кв, 2H); 3,94 (м, 2H); 3,27 (м, 2H); 2,67 (м, 1H); 2,08 (м, 2H); 1,89 (м, 2H); 1,29 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 476 (M+H⁺, 100%).

Соединение В43.

Этиловый эфир 1-{6-[4-(1,1-диоксо-1λ⁶-тиоморфолин-4-илметил)фениламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO₂; EtOAc/гексан; 50:50]. Выход 0,055 г, 56%. Желтое масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,09 (с, 1H); 8,11 (с, 1H); 7,55 (д, 2H); 7,31 (д, 2H); 5,29 (с, 1H); 4,15 (м, 2H); 3,89 (м, 2H); 3,63 (м, 2H); 3,22 (м, 2H); 3,01 (м, 6H); 2,64 (м, 1H); 2,03 (м, 2H); 1,84 (м, 2H); 1,25 (м, 4H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 519 (M+H⁺, 100%).

Соединение В44.

Этиловый эфир 1-[6-(4-метансульфонилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO₂; EtOAc/гексан; 50:50]. Выход 0,032 г, 37%. Желтый твердый продукт.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,21 (с, 1H); 8,11 (с, 1H); 7,83 (м, 4H); 4,09 (м, 2H); 3,84 (м, 2H); 3,18 (м, 2H); 2,99 (с, 3H); 2,59 (м, 1H); 1,98 (м, 2H); 1,79 (м, 2H); 1,20 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 450 (M+H⁺, 100%).

Соединение В45.

Этиловый эфир 1-[6-(4-диметилсульфамоилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO₂; EtOAc/гексан; 40:60]. Выход 0,060 г, 57%. Желтый твердый продукт.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,20 (с, 1H); 8,10 (с, 1H); 7,79 (д, 2H); 7,68 (д, 2H); 4,09 (кв, 2H); 3,84 (м, 2H); 3,18 (м, 2H); 2,64 (с, 6H); 2,57 (м, 1H); 1,98 (м, 2H); 1,79 (м, 2H); 1,20 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 479 (M+H⁺, 100%).

Соединение В46.

Этиловый эфир 1-[6-(3-метоксифениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Очищают с помощью препаративной ТСХ. [SiO₂; 2:3 EtOAc/гексан]. Выход 75 мг, 84%. Желтый твердый продукт.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,15 (с, 1H); 8,16 (с, 1H); 7,24 (м, 2H); 7,11 (м, 1H); 6,88 (м, 1H); 4,10 (кв, 2H); 3,92 (м, 2H); 3,82 (с, 1H); 3,17 (м, 2H); 2,62 (гептет, 1H); 2,09 (м, 2H); 1,95 (м, 2H); 1,25 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 401 (M+H⁺, 100%).

Соединение В47.

Этиловый эфир 1-[6-(2-метоксифениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Очищают с помощью препаративной ТСХ. [SiO₂; 15/85 EtOAc/гексан]. Выход 56 мг, 63%. Желтый твердый продукт.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,57 (с, 1H); 8,41 (м, 1H); 8,18 (с, 1H); 7,15 (м, 1H); 7,0 (м, 1H); 4,21 (кв, 2H); 3,92 (м, 5H); 3,25 (м, 2H); 2,63 (м, 2H); 2,08 (м, 2H); 1,88 (м, 2H); 1,24 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 401 (M+H⁺, 100%).

Соединение В48.

Этиловый эфир 1-[6-(3,5-бис-трифторметилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Очищают с помощью флэш-хроматографии. [Силикагель 60; 20/80 EtOAc/гексан]. Выход 89 мг, 80%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,23 (с, 1H); 8,20 (м, 3H); 7,65 (с, 1H); 4,20 (м, 2H); 3,92 (м, 2H); 3,15 (м, 2H); 2,68 (гептет, 1H); 2,10 (м, 2H); 1,94 (м, 2H); 1,30 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 507 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В49.

Этиловый эфир 1-[6-(2,5-диметоксифениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Очищают с помощью препаративной ТСХ. [SiO_2 ; 20/80 EtOAc /гексан]. Выход 61 мг, 64%. Оранжевый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,61 (с, 1H); 8,24 (с, 1H); 8,17 (с, 1H); 6,84 (д, 1H); 6,62 (дд, 1H); 4,17 (кв, 2H); 3,92 (м, 5H); 3,80 (с, 3H); 3,23 (м, 2H); 2,63 (гептет, 1H); 2,10 (м, 2H); 1,84 (м, 2H); 1,25 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 431 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В50.

Этиловый эфир 1-[6-(3,5-диметоксибензиламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 14]. Полу препаративная ВЭЖХ дает чистый продукт, 28%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,85 (м, 1H); 8,32 (с, 1H); 7,50 (с, 1H); 6,73 (д, 2H); 6,63 (т, 1H); 4,96 (д, 2H); 4,40 (кв, 2H); 4,13 (м, 2H); 4,03 (с, 6H); 3,45 (м, 2H); 2,86 (м, 1H); 2,26 (м, 2H); 2,08 (м, 2H); 1,50 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_7$: m/z 475 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В51.

[5-Нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-(3,4,5-триметоксибензил)амин.

[Способ 14]. Полу препаративная ВЭЖХ дает чистый продукт, 16%.

^1H ЯМР, 400 МГц, CDCl_3 δ (м.д.): 8,81 (м, 1H); 8,05 (с, 1H); 7,07 (с, 1H); 6,39 (с, 2H); 4,53 (д, 2H); 3,76 (м, 1H); 3,67 (с, 6H); 3,66 (с, 3H); 3,01 (м, 2H); 1,68 (д, 2H); 1,12 (м, 6H); 0,72 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5$: m/z 445 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В52.

(3,5-Диметоксибензил)-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амин.

[Способ 14]. Полу препаративная ВЭЖХ дает чистый продукт, 20%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,66 (м, 1H); 8,11 (с, 1H); 7,30 (с, 1H); 6,54 (д, 2H); 6,43 (т, 1H); 4,76 (д, 2H); 3,96 (м, 1H); 3,83 (с, 6H); 3,12 (м, 2H); 1,84 (м, 2H); 1,38 (м, 2H); 1,30 (м, 4H); 0,95 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$: m/z 415 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В53.

(4-{5-Нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-иламино}фенил)фенилметанол.

[Способ 16]. Очищают с помощью препаративной ТСХ. [SiO_2 ; 30/70 EtOAc /гексан]. Выход 42 мг, 51%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,3 (с, 1H); 8,44 (д, 1H); 8,20 (с, 1H); 7,87 (м, 2H); 7,81 (м, 4H); 7,59 (м, 1H); 7,50 (м, 3H); 7,18 (д, 1H); 7,01 (д, 1H); 4,22 (гептет, 1H); 3,92 (м, 2H); 3,45 (дт, 2H); 2,26 (м, 2H); 1,86 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 513 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В54.

(4-{5-Нитро-6-[4-(2-трифторметилфеноксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино}фенил)фенилметанол.

[Способ 16]. Остаток очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO_2 ; EtOAc /гексан; 20:80]. Выход 0,057 г, 68%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,24 (с, 1H); 8,13 (с, 1H); 7,80 (м, 2H); 7,74 (м, 4H); 7,52 (м, 2H); 7,42 (м, 4H); 6,95 (м, 2H); 4,78 (м, 1H); 3,64 (м, 4H); 2,02 (м, 4H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 564 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В55.

Этиловый эфир 1-[6-(4-цианофениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Остаток очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO_2 ; EtOAc /гексан; 20:80]. Выход 0,035 г, 40%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,19 (с, 1H); 8,10 (с, 1H); 7,76 (д, 2H); 7,58 (д, 2H); 4,09 (кв, 2H); 3,83 (м, 2H); 3,17 (м, 2H); 2,58 (м, 1H); 1,97 (м, 2H); 1,78 (м, 2H); 1,19 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 397 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В56.

Этиловый эфир 1-[6-(3,5-диметоксифениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Остаток очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO_2 ; EtOAc /гексан; 20:80]. Выход

0,070 г, 73%. Оранжевый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 9,84 (с, 1H); 7,91 (с, 1H); 6,60 (д, 2H); 6,10 (т, 1H); 3,954 (кв, 2H); 3,69 (м, 2H); 3,58 (с, 6H); 3,01 (м, 2H); 2,42 (м, 1H); 1,82 (м, 2H); 1,63 (м, 2H); 1,05 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 432 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В57.

Этиловый эфир 1-[6-(4-втор-бутилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Остаток очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO_2 ; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,088 г, 93%. Оранжевое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,10 (с, 1H); 8,14 (с, 1H); 7,50 (д, 2H); 7,21 (д, 2H); 4,19 (кв, 2H); 3,94 (м, 2H); 3,26 (м, 2H); 2,63 (м, 2H); 2,06 (м, 2H); 1,87 (м, 2H); 1,61 (м, 2H); 1,27 (м, 6H); 0,86 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 428 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В58.

Этиловый эфир 1-[6-(4-гептилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Остаток очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO_2 ; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,092 г, 89%. Оранжевое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,05 (с, 1H); 8,09 (с, 1H); 7,43 (д, 2H); 7,18 (д, 2H); 4,16 (кв, 2H); 3,90 (м, 2H); 3,22 (м, 2H); 2,60 (м, 3H); 2,02 (м, 2H); 1,84 (м, 2H); 1,27 (м, 13H); 0,87 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 470 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В59.

Этиловый эфир 2'-(4-бензоилфениламино)-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,4']бипиридинил-4-карбоновой кислоты.

Общий способ 17.

Смесь 2,4-дихлор-3-нитропиридина (77 мг, 0,4 ммоль), 4-бензоиланилина (1,0 экв, 79 мг, 0,4 ммоль) и карбоната калия (1,4 экв, 78 мг, 0,56 ммоль) в ДМФ (1 мл) перемешивают в герметичной емкости при 150°C, в течение 30 мин, при СВЧ-облучении. ВЭЖХ дает промежуточное соединение 2-[4-бензоиланилино]-4-дихлор-3-нитропиридин в виде коричневого твердого продукта (58 мг, 41% выход). Точная масса, вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ 353,06, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 353,6 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

[Способ 14]. RP-ВЭЖХ дает соединение В59 в виде оранжевого твердого продукта (26 мг, 27% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 9,55 (с, 1H); 7,89 (д, 3H); 7,74 (д, 2H); 7,57 (т, 1H); 7,46 (т, 2H); 7,32 (д, 2H); 6,50 (д, 1H); 4,12 (кв, 2H); 3,63 (д, 2H); 3,26 (т, 2H); 2,63-2,58 (м, 1H); 2,04 (д, 2H); 1,94 (тд, 2H); 1,21 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$ 474,19, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 475,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В60.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(3,4,5-триметоксифениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Очищают с помощью препаративной ТСХ. [SiO_2 ; 30/70 EtOAc/гексан]. Выход 42 мг, 41%. Оранжевое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 9,97 (с, 1H); 8,05 (с, 1H); 6,77 (с, 2H); 4,08 (кв, 2H); 3,81 (м, 11H); 3,17 (т, 2H); 2,58 (гептет, 1H); 1,97 (т, 2H); 1,78 (кв, 2H); 1,19 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 462 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В61.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-пентилфениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Очищают с помощью препаративной ТСХ. [SiO_2 ; 20/80 EtOAc/гексан]. Выход 79 мг, 81%. Желтое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 9,99 (с, 1H); 8,00 (с, 1H); 7,38 (д, 2H); 7,12 (д, 2H); 4,09 (кв, 2H); 3,83 (м, 2H); 3,15 (м, 2H); 2,55 (м, 3H); 1,95 (м, 2H); 1,79 (м, 2H); 1,53 (м, 2H); 1,24 (м, 7H); 0,81 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 442 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В62.

Этиловый эфир 1-{6-[4-(3-карбокситропил)фениламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Очищают с помощью препаративной ТСХ. [SiO_2 ; 30/70 EtOAc/гексан]. Выход 67 мг, 67%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,08 (с, 1H); 8,13 (с, 1H); 7,49 (д, 2H); 7,22 (д, 2H); 4,18 (кв, 2H); 3,92 (м, 2H); 3,25 (м, 2H); 2,68 (м, 3H); 2,40 (т, 2H); 2,06 (м, 2H); 1,96 (м, 2H); 1,88 (м, 2H); 1,27 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 458 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В63.

Этиловый эфир 1-{6-[4-(цианофенилметил)фениламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-

карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Сухое сырое соединение В63 очищают с помощью Biotage Horizon 2 [колонка 12+М; 30/70 EtOAc/гексан]. Выход 93 мг, 87%. Желтая пленка.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,13 (с, 1H); 8,13 (с, 1H); 7,64 (тт, 2H); 7,36 (м, 7H); 5,31 (с, 1H); 4,17 (кв, 2H); 3,92 (м, 2H); 3,25 (м, 2H); 2,66 (гептет, 1H); 2,06 (м, 2H); 1,88 (м, 2H); 1,28 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 486 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В64.

Этиловый эфир 1-[6-(4-циклогексилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Сырое соединение В64 очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO_2 ; 20/80 EtOAc/гексан]. Выход 55 мг, 55%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 9,99 (с, 1H); 8,04 (с, 1H); 7,38 (тт, 2H); 7,16 (м, 2H); 4,09 (м, 2H); 3,84 (м, 2H); 3,16 (м, 2H); 2,56 (гептет, 1H); 2,43 (м, 1H); 1,95 (м, 2H); 1,79 (м, 8H); 1,31 (м, 2H), 1,20 (т, 5H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 453 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В65.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-[1,2,4]триазол-1-илфениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Сырое соединение В65 очищают с помощью флэш-хроматографии [Силикагель 60; 30/70 EtOAc/гексан]. Выход 53 мг, 55%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,42 (с, 1H); 8,56 (с, 1H); 8,15 (с, 1H); 8,11 (с, 1H); 7,79 (тт, 2H); 7,71 (тт, 2H); 4,17 (кв, 2H); 3,93 (м, 2H); 3,26 (м, 2H); 2,66 (гептет, 1H); 2,05 (м, 2H); 1,87 (м, 2H); 1,27 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 438 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В66.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметансульфонилфениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты

[Способ 16]. Очищают с помощью флэш-хроматографии [Силикагель 60; 30/70 EtOAc/гексан]. Выход 34 мг, 31%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,72 (с, 1H); 8,16 (с, 1H); 7,98 (м, 4H); 4,10 (кв, 2H); 3,85 (м, 2H); 3,20 (м, 2H); 2,60 (гептет, 1H); 1,99 (м, 2H); 1,81 (м, 2H); 1,19 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 503 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В67.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-илфениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Очищают с помощью флэш-хроматографии [Силикагель 60; 30/70 EtOAc/гексан]. Выход 39 мг, 39%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,48 (с, 1H); 8,65 (с, 1H); 8,18 (с, 1H); 8,08 (тт, 2H); 7,80 (тт, 2H); 4,16 (кв, 2H); 3,94 (м, 2H); 3,26 (м, 2H); 2,66 (гептет, 1H); 2,06 (м, 2H); 1,89 (м, 2H); 1,28 (т, 3H).

Соединение В68.

[6-(4-Этоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-ил]-(4-метансульфонилфенил)амин.

[Способ 16]. Очищают с помощью ВЭЖХ [Полупреп]. Выход 13 мг, 17%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,13 (с, 1H); 7,99 (с, 1H); 7,73 (м, 4H); 3,79 (м, 2H); 3,3 (кв, 2H); 3,11 (д, 2H); 2,95 (м, 2H); 2,86 (с, 3H); 1,77 (м, 3H); 1,18 (м, 2H); 1,02 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 436 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В69.

[5-Нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенил)амин.

[Способ 16]. Очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO_2 ; 50/50 EtOAc/гексан]. Выход 27 мг, 27%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,17 (с, 1H); 8,47 (с, 1H); 8,07 (с, 1H); 8,04 (с, 1H); 7,73 (тт, 2H); 7,63 (тт, 2H); 3,89 (м, 2H); 3,05 (м, 2H); 1,76 (м, 2H); 1,40 (м, 1H); 1,24 (м, 6H); 0,85 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 408 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В70.

{5-Нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенил)амин.

[Способ 16]. Сырой продукт очищают с помощью ВЭЖХ. Выход 52 мг, 55%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,18 (с, 1H); 8,47 (с, 1H); 8,37 (м, 1H); 8,09 (с, 1H); 8,04 (с, 1H); 7,72 (тт, 2H); 7,63 (тт, 2H); 7,43 (ддд, 1H); 7,12 (тт, 1H); 6,94 (м, 1H); 4,15 (гептет, 1H); 3,85 (м, 2H); 3,37 (м, 2H); 2,19 (м, 2H); 1,79 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 476 (M+H⁺, 100%).

Соединение В71

(2-Фторфенил)-{6-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}амин.

[Способ 16]. Очищают с помощью ВЭЖХ. Выход 33 мг, 38%. Желтый твердый продукт.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,01 (с, 1H); 8,09 (с, 1H); 7,63 (т, 1H); 7,28 (м, 1H); 7,16 (м, 2H); 3,98 (м, 2H); 3,41 (м, 2H); 3,33 (гептет, 1H); 2,36 (с, 3H); 2,23 (м, 2H); 2,05 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 399 (M+H⁺, 100%).

Соединение В72.

(4-Метансульфонилфенил)-{6-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}амин.

[Способ 16]. Желтый твердый продукт. Выход 15,2%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,5 (с, 1H); 8,49 (с, 1H); 8,2 (дд, 4H); 4,26 (д, 2H); 3,64 (м, 2H); 3,60 (м, 1H); 3,33 (с, 3H); 2,67 (с, 3H); 2,5 (д, 2H); 2,33 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 460,2 (M⁺H⁺, 100%).

Соединение В73.

{6-[4-(3-Метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенил)амин.

[Способ 16]. Желтый твердый продукт. Выход 11%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10 (с, 1H); 8,41 (с, 1H); 8,02 (с, 1H); 7,97 (с, 1H); 7,64 (д, 2H); 7,55 (д, 2H); 3,84 (д, 2H); 3,24 (м, 2H); 3,20 (м, 1H); 2,25 (с, 3H); 2,09 (д, 2H); 1,90 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 449,2 (M+H⁺, 100%).

Соединение В74.

Этиловый эфир 1-{5-нитро-6-[4-(4-трифторметилфенокси)фениламино]пиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Остаток очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO₂; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,057г, 56%. Желтый твердый продукт.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,23 (с, 1H); 8,25 (с, 1H); 7,72 (м, 4H); 7,20 (м, 4H); 4,30 (кв, 2H); 4,05 (м, 2H); 3,37 (м, 2H); 2,78 (м, 1H); 2,18 (м, 2H); 2,00 (м, 2H); 1,40 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 532 (M+H⁺, 100%).

Соединение В75.

{6-[4-(3-Этил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(2-фторфенил)амин.

[Способ 16]. Желтый продукт наблюдают с помощью ЖХ-МС m/z 414 (M+H⁺). Очистка с помощью RP-ВЭЖХ. Выход 69%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,00 (с, 1H); 8,11 (с, 1H); 8,09 (м, 1); 7,12 (м, 3H); 3,97 (д, 2H); 3,29 (м, 2H); 3,26 (м, 1H); 2,69 (м, 2H); 2,18 (м, 2H); 2,06 (м, 2H); 1,29 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 414 (M+H⁺, 100%).

Соединение В76.

{6-[4-(2-Метоксифенилсульфанил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенил)амин.

[Способ 16]. Выход 43%. Желтый твердый продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 9,98 (с, 1H); 8,33 (с, 1H); 7,91 (д, 2H); 7,57 (д, 2H); 7,47 (д, 2H); 7,20 (м, 1H); 7,09 (м, 2H); 6,70 (м, 2H); 3,69 (с, 3H); 3,33 (м, 1H); 3,10 (м, 2H); 1,85 (м, 2H); 1,51 (м, 4H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 505 (M+H⁺, 100%).

Соединение В77.

(4-Метансульфонилфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин.

Сырое соединение В77 очищают с помощью флэш-хроматографии [Силикагель 60; 50/50 EtOAc/гексан]. Выход 49 мг, 50%. Желтый твердый продукт.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,25 (с, 1H); 8,13 (с, 1H); 7,85 (м, 4H); 7,64 (тт, 1H); 7,43 (м, 1H); 7,11 (д, 1H); 6,95 (м, 1H); 4,15 (м, 1H); 3,85 (м, 2H); 3,38 (м, 2H); 2,99 (с, 3H); 2,19 (м, 2H); 1,79 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 487 (M+H⁺, 100%).

Соединение В78.

(3-Метоксифенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин.

[Способ 16]. Сырую смесь очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO₂; 20/80 EtOAc/гексан]. Выход 70 мг, 87%. Желтый твердый продукт.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,25 (с, 1H); 8,55 (м, 1H); 8,25 (с, 1H); 7,60 (ддд, 1H); 7,40 (м, 2H); 7,38 (с, 1H); 7,29 (д, 1H); 7,22 (д, 1H); 7,12 (м, 1H); 4,33 (гептет, 1H); 4,01 (м, 2H); 3,94 (с, 3H); 3,54 (м, 2H); 2,36 (м, 2H); 1,98 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 439 (M+H⁺, 100%).

Соединение В79.

Бензо[1,3]диоксол-5-ил-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амин.

[Способ 16]. Остаток очищают с помощью препаративной ТСХ [SiO₂; EtOAc/гексан; 20:80]. Выход 0,005 г, 6%. Желтое масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 9,92 (с, 1H); 8,01 (с, 1H); 7,13 (м, 1H); 6,78 (м, 1H); 6,72 (м, 1H); 5,92 (с, 2H); 3,87 (м, 2H); 3,02 (м, 2H); 1,74 (м, 2H); 1,48 (м, 1H); 1,27 (м, 2H); 1,18 (м, 4H); 0,84 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 386 (M+H⁺, 100%).

Соединение В80.

(4-Фторфенил)-{1-[5-нитро-6-(4-[1,2,4]триазол-1-илфениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}метанон.

Очистка с помощью ВЭЖХ. Выход 56%. Желтый твердый продукт соли ТФА.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 11,61 (с, 3H); 10,3 (с, 1H); 9,18 (с, 1H); 8,39 (с, 1H); 8,18 (с, 1H); 8,01 (м, 2H); 7,84 (д, 2H); 7,74 (д, 2H); 7,19 (т, 2H); 4,07 (д, 2H); 3,67 (м, 1H); 3,47 (м, 2H); 2,05 (м, 4H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 489,4 (M+H⁺, 100%).

Соединение В81.

[5-Нитро-6-(4-фенилсульфанилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенил)амин.

[Способ 16]. Продукт осаждается из сырого продукта в виде желтого твердого продукта. Его фильтруют и промывают гексаном. Выход 36%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,17 (с, 1H); 8,57 (с, 1H); 8,10 (д, 2H); 7,76 (д, 2H); 7,66 (д, 2H); 7,42 (м, 2H); 7,29 (м, 3H); 3,89 (м, 2H); 3,39 (м, 1H); 3,27 (м, 2H); 2,06 (м, 2H); 1,71 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 475,3 (M+H⁺, 100%).

Соединение В82.

(4-Фторфенил)-{1-[6-(2-фторфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}метанон.

[Способ 16]. Очистка с помощью ВЭЖХ. Выход 17%. Красное масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 9,92 (с, 1H); 7,96 (с, 1H); 7,79 (м, 2H); 7,46 (м, 1H); 7,17 (м, 1H); 7,02 (м, 4H); 3,86 (д, 2H); 3,46 (м, 1H); 3,31 (м, 2H); 1,86 (м, 4H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 440,4 (M+H⁺, 100%).

Соединение В83.

Этиловый эфир 1-[6-(2-метил-5-фенил-2H-пиразол-3-иламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает оранжевый твердый продукт. Выход 30%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,34 (с, 1H); 7,90 (м, 2H); 7,68 (д, 3H); 7,04 (с, 1H); 4,32 (м, 2H); 4,11 (с, 3H); 4,06 (м, 2H); 3,44 (м, 2H); 2,83 (м, 1H); 2,22 (м, 2H); 2,04 (м, 2H); 1,41 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 452 (M+H⁺, 100%).

Соединение В84.

(4-Метансульфонилфенил)-[5-нитро-6-(4-фенилсульфанилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амин.

[Способ 16]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает желтый твердый продукт. Выход 9%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,0 (с, 1H); 8,00 (с, 1H); 7,75 (д, 2H); 7,68 (д, 2H); 7,26 (м, 2H); 7,14 (м, 3H); 3,73 (д, 2H); 3,22 (м, 1H); 3,13 (м, 2H); 2,87 (с, 3H); 1,91 (м, 2H); 1,55 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 486 (M+H⁺, 100%).

Соединение В85.

(4-Метансульфонилфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин.

[Способ 16]. В виде желтого твердого продукта (68 мг, 72%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,2 (с, 1H); 8,13 (с, 1H); 8,12 (д, 1H); 7,87 (д, 2H); 7,83 (д, 2H); 7,60 (т, 1H); 6,87 (т, 1H); 6,73 (д, 1H); 5,29 (м, 1H); 3,76-3,70 (м, 2H); 3,56-3,51 (м, 2H); 2,99 (с, 3H); 2,10-2,05 (м, 2H); 1,95-1,90 (м, 2H).

Точная масса, вычислено для C₂₁H₂₂N₆O₅S 470,14, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 471,4 (M+H⁺, 100%).

Соединение В86.

{6-[4-(4-Фторфенокси)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амин.

[Способ 16] дает соединение В86 в виде желтого твердого продукта (58 мг, 60%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,2 (с, 1H); 8,13 (с, 1H); 7,87 (д, 2H); 7,81 (д, 2H); 6,92 (м, 2H); 6,82 (м, 2H); 4,50 (м, 1H); 3,71-3,65 (м, 2H); 3,54-3,51 (м, 2H); 2,99 (с, 3H); 1,99-1,91 (м, 2H).

Точная масса, вычислено для C₂₂H₂₂FN₅O₅S 487,13, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 488,3 (M+H⁺, 100%).

Соединение В87.

(4-Метансульфонилфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-4-илокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин.

Способ 16 дает соединение В87 в виде желтого твердого продукта (56 мг, 60%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,2 (с, 1H); 8,68 (д, 2H); 8,17 (с, 1H); 7,88 (д, 2H); 7,83 (д, 2H); 7,26 (д, 2H); 4,96 (м, 1H); 3,76-3,69 (м, 2H); 3,62-3,57 (м, 2H); 3,00 (с, 3H); 2,21-2,15 (м, 2H); 2,03-1,99 (м, 2H).

Точная масса, вычислено для $C_{21}H_{22}N_6O_5S$ 470,14, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 471,2 ($M+H^+$, 100%).

Соединение В88.

(4-Метансульфонилфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиримидин-2-илокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин.

Способ 16 дает соединение В88 в виде желтого твердого продукта (69 мг, 73%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 10,2 (с, 1H); 8,52 (д, 2H); 8,14 (с, 1H); 7,88 (д, 2H); 7,83 (д, 2H); 6,96 (т, 1H); 5,34 (м, 1H); 3,79-3,72 (м, 2H); 3,58-3,52 (м, 2H); 2,99 (с, 3H); 2,14-2,08 (м, 2H); 2,02-1,93 (м, 2H).

Точная масса, вычислено для $C_{20}H_{21}N_7O_5S$ 471,13, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 472,0 ($M+H^+$, 100%).

Соединение В89.

(4-Метансульфонилфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-4-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин.

Способ 16 дает соединение В89 в виде желтого твердого продукта (52 мг, 54%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 10,1 (с, 1H); 8,56 (д, 2H); 8,17 (с, 1H); 7,89 (д, 2H); 7,83 (д, 2H); 7,53 (д, 2H); 3,92-3,89 (м, 2H); 3,84 (м, 1H); 3,44-3,38 (м, 2H); 3,00 (с, 3H); 2,26-2,22 (м, 2H); 1,94-1,88 (м, 2H).

Точная масса, вычислено для $C_{21}H_{22}N_6O_4S_2$ 486,11, ЖХ-МС (ИЭР).

m/z 487,2 ($M+H^+$, 100%).

Соединение В90.

(4-Метансульфонилфенил)-{6-[4-(4-метоксифенилсульфанил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}амин.

Способ 16 дает соединение В90 в виде желтого твердого продукта (50 мг, 49%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 10,2 (с, 1H); 8,11 (с, 1H); 7,87 (д, 2H); 7,80 (д, 2H); 7,34 (д, 2H); 6,79 (д, 2H); 3,86-3,83 (м, 2H); 3,74 (с, 3H); 3,22-3,12 (м, 3H); 2,99 (с, 3H); 1,99-1,95 (м, 2H); 1,66-1,57 (м, 2H).

Точная масса, вычислено для $C_{23}H_{25}N_5O_5S_2$ 515,13, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 516,1 ($M+H^+$, 100%).

Соединение В91.

[6-(4-Бензолсульфонилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-ил]-(4-метансульфонилфенил)амин.

Способ 16 дает соединение В91 в виде желтого твердого продукта (51 мг, 50%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 10,2 (с, 1H); 8,12 (с, 1H); 7,87 (д, 2H); 7,81 (д, 2H); 7,79 (д, 2H); 7,64 (т, 1H); 7,53 (т, 1H); 4,01 (м, 2H); 3,17 (м, 1H); 3,08-3,04 (м, 2H); 2,99 (с, 3H); 2,08-2,04 (м, 2H); 1,82-1,78 (м, 2H).

Точная масса, вычислено для $C_{22}H_{23}N_5O_6S_2$ 517,11, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 518,3 ($M+H^+$, 100%).

Соединение В92.

Этиловый эфир {4-[6-(4-метансульфонилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперазин-1-ил}-уксусной кислоты.

[Способ 16] дает соединение В92 в виде желтого твердого продукта (45 мг, 48%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 10,2 (с, 1H); 8,18 (с, 1H); 7,88 (д, 2H); 7,81 (д, 2H); 4,21 (кв, 2H); 3,86-3,83 (м, 6H); 3,46-3,43 (м, 4H); 3,00 (с, 3H); 1,23 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для $C_{19}H_{24}N_6O_6S$ 464,15, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 465,3 ($M+H^+$, 100%).

Соединение В93.

(2-Фторфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин.

[Способ 16]. Сырой продукт растворяют в дихлорметане и очищают с помощью препаративной ТСХ. [SiO_2 ; 15/85 $EtOAc$ /гексан]. Желтый твердый продукт. Выход 7 мг, 10%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 10,07 (с, 1H); 8,37 (д, 1H); 8,13 (м, 1H); 8,08 (с, 1H); 7,43 (ддд, 1H); 7,07 (м, 4H); 6,94 (м, 1H); 4,15 (гептет, 1H); 3,85 (м, 2H); 3,36 (м, 2H); 2,18 (м, 2H); 1,79 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 427 ($M+H^+$, 100%).

Соединение В94.

(2-Метоксифенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин.

[Способ 16]. Очищают с помощью препаративной ТСХ. [SiO_2 ; 15/85 $EtOAc$ /гексан]. Желтый твердый продукт. Выход 42 мг, 56%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 10,51 (с, 1H); 8,36 (д, 2H); 8,10 (с, 1H); 7,42 (ддд, 1H); 7,10 (д, 1H); 7,03 (ддд, 1H); 6,87 (д, 1H); 4,14 (гептет, 1H); 3,85 (м, 5H); 3,35 (м, 2H); 2,17 (м, 2H); 1,78 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 438 ($M+H^+$, 100%).

Соединение В95.

(4-Метансульфонилфенил)-(5-нитро-6-{4-[3-(3-трифторметилфенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амин.

Следуя общей процедуре 16, получают соединение В95 в виде желтого твердого продукта (61%).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 2,06-2,10 (м, 2H), 2,23-2,27 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 3,31-3,38 (м, 3H), 3,96-3,99 (м, 2H), 7,55 (т, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,86 (дд, 4H), 8,16 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,28 (с, 1H), 10,2 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $C_{25}H_{22}F_3N_7O_5S$ 589,1, найдено 590,4 (MH^+).

Соединение В96.

{6-[4-(3-Этил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амин.

Следуя общей процедуре 16, получают соединение В96 в виде желтого твердого продукта (31%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,25 (т, 3H), 2,06-2,10 (м, 2H), 2,23-2,27 (м, 2H), 2,70 (кв, 2H), 2,99 (с, 3H), 3,31-3,38 (м, 3H), 3,96-3,99 (м, 2H), 7,84 (дд, 4H), 8,14 (с, 1H), 10,2 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ 473,1, найдено 474,2 (MH^+).

Соединение В97.

(6-{4-[5-(4-Фторфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-ил}-5-нитропиримидин-4-ил)-(4-метансульфонилфенил)амин.

Следуя общей процедуре 16, получают соединение В97 в виде желтого твердого продукта (93%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 2,06-2,10 (м, 2H), 2,23-2,27 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 3,31-3,38 (м, 3H), 3,96-3,99 (м, 2H), 7,24 (дд, 2H), 7,96 (дд, 4H), 8,04-8,08 (м, 2H), 8,25 (с, 1H), 10,3 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_5\text{S}$ 539,14, найдено 540,3 (MH^+).

Соединение В98.

(4-Метансульфонилфенил)-[5-нитро-6-(4-пиридин-2-илметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амин.

Следуя общей процедуре 16, получают соединение В98 в виде желтого твердого продукта (95%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,36-1,47 (м, 2H), 1,69-1,72 (м, 2H), 2,12-2,18 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 3,00-3,05 (м, 2H), 3,91-3,94 (м, 2H), 7,52 (д, 1H), 7,65 (дт, 1H), 7,85 (дд, 4H), 8,11 (с, 1H), 8,17 (дт, 1H), 8,82 (д, 1H), 10,2 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 468,1, найдено 469,4 (MH^+).

Соединение В99.

4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метилсульфанилфениламино)-пиримидин-5-карбонитрил.

Следуя общей процедуре, получают соединение В99.

^1H ЯМР ($\text{DMCO-}d_6$): 9,38 (1H, с), 8,21 (1H, с), 7,47 (2H, J=4,3 Гц, д), 7,23 (2H, J=4,3 Гц, д), 4,50 (2H, м), 3,35 (2H, м), 3,02 (1H, м), 2,51 (3H, с), 2,18 (2H, м), 1,79 (2H, м) 1,83 (6H, J=7 Гц, д) м.д.

ЖХ-МС: 436,3, 351,9, 324,4, 270,2,

Соединение В100.

Этиловый эфир 1-{6-[4-(4,5-дихлоримидазол-1-ил)фениламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Желтый твердый продукт (40 мг, 49%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,28 (т, 3H), 1,87 (м, 2H), 2,06 (м, 2H), 2,66 (м, 1H), 3,26 (т, 2H), 3,93 (м, 2H), 4,17 (кв, 2H), 7,37 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,82 (м, 2H), 8,17 (с, 1H), 10,23 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_4$ 506,34, найдено 506,2 (MH^+).

Соединение В101.

Бензо[1,3]диоксол-5-ил-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин.

[Способ 16]. Оранжевый твердый продукт (9 мг, 14%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,78 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 3,83 (м, 2H), 4,14 (м, 1H), 5,92 (м, 2H), 6,75 (м, 2H), 6,94 (м, 1H), 7,11 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,36 (м, 1H), 9,91 (с, 1H).

Точная масса вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ 452,49, найдено 453,2 (MH^+).

Соединение В102.

(4-Фторфенил)-{1-[6-(2-фторфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}метанол.

[Способ 16]. Желтый твердый продукт (16 мг, 44%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,89 (м, 4H), 3,26 (м, 2H), 3,51 (м, 1H), 3,96 (м, 2H), 7,10 (м, 5H), 7,92 (м, 2H), 8,08 (с, 1H), 8,13 (м, 1H), 10,06 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ 439,41, найдено 440,3 (MH^+).

Соединение В103.

{1-[6-(Бензо[1,3]диоксол-5-иламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}-(4-фторфенил)-метанол.

[Способ 16]. Оранжевый твердый продукт (20 мг, 53%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,89 (м, 4H), 3,26 (м, 2H), 3,51 (м, 1H), 3,96 (м, 2H), 5,92 (с, 2H), 6,76 (м, 2H), 7,10 (м, 3H), 7,92 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 9,91 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_5$ 465,43, найдено 466,3 (MH^+).

Соединение В104.

(2,3-Дифторфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин.

[Способ 16]. Желтый твердый продукт (5 мг, 8%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,78 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 3,83 (м, 2H), 4,14 (м, 1H), 6,94 (м,

2Н), 7,03 (м, 1Н), 7,10 (м, 1Н), 7,42 (м, 1Н), 7,89 (м, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 8,37 (м, 1Н), 10,05 (с, 1Н).

Точная масса, вычислено для $C_{20}H_{18}F_2N_6O_2S$ 444,46, найдено 444,9 ($M+H^+$).

Соединение В105.

(2,4-Дифторфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин.
[Способ 16]. Желтый твердый продукт (12 мг, 19%).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,78 (м, 2Н), 2,17 (м, 2Н), 3,35 (м, 2Н), 3,83 (м, 2Н), 4,14 (м, 1Н), 6,85 (м, 2Н), 6,93 (м, 1Н), 7,10 (м, 1Н), 7,42 (м, 1Н), 7,89 (м, 1Н), 8,05 (с, 1Н), 8,37 (м, 1Н), 9,91 (с, 1Н).

Точная масса, вычислено для $C_{20}H_{18}F_2N_6O_2S$ 444,46, найдено 445,4 ($M+H^+$).

Соединение В106.

(2,5-Дифторфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин.
[Способ 16]. Желтый твердый продукт (3 мг, 5%).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,78 (м, 2Н), 2,17 (м, 2Н), 3,35 (м, 2Н), 3,83 (м, 2Н), 4,14 (м, 1Н), 6,73 (м, 1Н), 6,93 (м, 1Н), 7,03 (м, 1Н), 7,11 (м, 1Н), 7,42 (м, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 8,25 (м, 1Н), 8,37 (м, 1Н), 10,25 (с, 1Н).

Точная масса, вычислено для $C_{20}H_{18}F_2N_6O_2S$ 444,46, найдено 445,3 ($M+H^+$).

Соединение В107.

Этиловый эфир 1-[6-(4-бензолсульфонилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Желтый твердый продукт (32 мг, 39%).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,22 (т, 3Н), 1,80 (м, 2Н), 2,00 (м, 2Н), 2,60 (м, 1Н), 3,20 (т, 2Н), 3,85 (м, 2Н), 4,12 (кв, 2Н), 7,48 (м, 3Н), 7,78 (д, 2Н), 7,90 (м, 4Н), 8,11 (с, 1Н), 10,19 (с, 1Н).

Точная масса, вычислено для $C_{24}H_{25}N_5O_6S$ 511,55, найдено 512,3 (MH^+).

Соединение В108.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(2-трифторметил-3Н-бензоимидазол-5-иламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Желтый твердый продукт (11 мг, 14%).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,40 (т, 3Н), 2,00 (м, 2Н), 2,18 (м, 2Н), 2,79 (м, 1Н), 3,39 (т, 2Н), 4,06 (м, 2Н), 4,30 (кв, 2Н), 7,43 (м, 1Н), 7,65 (м, 1Н), 7,95 (м, 1Н), 8,26 (м, 2Н), 10,40 (с, 1Н).

Точная масса, вычислено для $C_{20}H_{20}F_3N_7O_4$ 479,41, найдено 480,3 (MH^+).

Соединение В109.

Этиловый эфир 1-{5-нитро-6-[3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фениламино]пиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 16]. Желтый твердый продукт (65 мг, 84%).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,36 (т, 3Н), 1,96 (м, 2Н), 2,14 (м, 2Н), 2,74 (м, 1Н), 3,34 (м, 2Н), 4,01 (м, 2Н), 4,26 (кв, 2Н), 6,02 (м, 1Н), 7,14 (м, 1Н), 7,47 (м, 1Н), 7,56 (м, 1Н), 7,77 (м, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 10,23 (с, 1Н).

Точная масса, вычислено для $C_{20}H_{21}F_4N_5O_5$ 487,40, найдено 488,2 (MH^+).

Соединение В110.

{6-[4-(4-Йодфенокси)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амин.
Желтый твердый продукт; выход 82,6%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 10,2 (с, 1Н); 8,13 (с, 1Н); 7,86 (м, 4Н); 7,50 (м, 2Н); 6,64 (м, 2Н); 4,55 (м, 1Н); 3,65 (м, 2Н); 3,55 (м, 2Н); 2,98 (с, 3Н); 1,96 (м, 4Н).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 596 (M^+H^+ , 100%).

Соединение В111.

(2-Фтор-4-метансульфонилфенил)-{6-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}амин.

Следуя общей процедуре, получают соединение В111 в виде желтого твердого продукта (38%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,3 (с, 1Н); 8,74 (т, 1Н); 8,17 (с, 1Н); 7,70 (д, 1Н); 7,67 (д, 1Н); 3,95-3,92 (м, 2Н); 3,33-3,27 (м, 2Н); 3,29-3,23 (м, 1Н); 3,00 (с, 3Н); 3,03-2,96 (м, 1Н); 2,19-2,11 (м, 2Н); 2,03-1,96 (м, 2Н); 1,26 (д, 6Н).

Точная масса, вычислено для $C_{21}H_{24}FN_7O_5S$ 505,15, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 506,2 ($M+H^+$, 100%).

Соединение В112.

{6-[4-(3-Этил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)амин.

Следуя общей процедуре, получают соединение В112 в виде желтого твердого продукта (31%).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,25 (т, 3Н), 2,06-2,10 (м, 2Н), 2,23-2,27 (м, 2Н), 2,70 (кв, 2Н), 2,99 (с, 3Н), 3,31-3,38 (м, 3Н), 3,96-3,99 (м, 2Н), 7,84 (дд, 4Н), 8,14 (с, 1Н), 10,2 (с, 1Н).

Точная масса, вычислено для $C_{20}H_{23}N_7O_5S$ 473,1, найдено 474,2 (MH^+).

Соединение В113.

(4-Метансульфонилфенил)-{5-нитро-6-[4-(3-пропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амин.

Следуя общей процедуре, получают соединение В113 в виде желтого твердого продукта (44%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,2 (с, 1H); 8,13 (с, 1H); 7,87 (д, 2H); 7,83 (д, 2H); 3,92 (м, 2H); 3,32-3,29 (м, 2H); 3,26-3,23 (м, 1H); 2,99 (с, 3H); 2,62 (т, 2H); 2,19-2,15 (м, 2H); 2,01-1,95 (м, 2H); 1,69 (се, 2H); 0,91 (т, 3H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ 487,16, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 488,2 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В114.

{6-[4-(3-Циклопропилметил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амин.

Следуя общей процедуре, получают соединение В114 в виде желтого твердого продукта (45%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,2 (с, 1H); 8,15 (с, 1H); 7,87 (д, 2H); 7,78 (д, 2H); 3,95 (м, 2H); 3,34-3,30 (м, 2H); 3,30-3,27 (м, 1H); 3,00 (с, 3H); 2,57 (д, 2H); 2,21-2,17 (м, 2H); 2,04-1,96 (м, 2H); 1,06-1,02 (м, 1H); 0,53-0,48 (м, 2H); 0,25-0,16 (м, 2H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ 499,16, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 500,5 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В115.

{6-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амин.

Следуя общей процедуре, получают соединение В115 в виде желтого твердого продукта (76%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,2 (с, 1H); 8,14 (с, 1H); 7,85 (дд, 4H); 3,92 (д, 2H); 3,27 (м, 3H); 3,0 (с, 3H); 2,14 (м, 2H); 1,99 (м, 2H); 1,25 (д, 6H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 488 (M^+H^+ , 100%).

Соединение В116.

{6-[4-(3-Циклопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амин.

Следуя общей процедуре, получают соединение В116 в виде желтого твердого продукта (83,6%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,2 (с, 1H); 8,14 (с, 1H); 7,86 (дд, 4H); 3,90 (д, 2H); 3,30 (м, 2H); 3,27 (м, 1H); 3,00 (с, 3H); 2,13 (м, 2H); 1,98 (м, 3H); 0,97 (м, 4H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 486 (M^+H^+ , 100%).

Соединение В117.

(4-Метансульфонилфенил)-(5-нитро-6-{4-[3-(3-трифторметилфенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}пиримидин-4-ил)амин.

Следуя общей процедуре, получают соединение В117 в виде желтого твердого продукта (61%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 2,06-2,10 (м, 2H), 2,23-2,27 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 3,31-3,38 (м, 3H), 3,96-3,99 (м, 2H), 7,55 (т, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,86 (дд, 4H), 8,16 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,28 (с, 1H), 10,2 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ 589,1, найдено 590,4 (M^+H^+).

Соединение В118.

4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфинилфениламино)-пиримидин-5-карбонитрил.

Соединение В99 селективно окисляют с использованием $m\text{CPBA}$, с получением соединения В118 в виде сульфоксида.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 9,65 (1H, с), 8,26 (1H, с), 7,75 (2H, м), 7,63 (2H, м), 4,52 (2H, м), 3,45 (1H, м), 3,32 (2H, м), 3,04 (1H, м), 2,73 (3H, с), 2,18 (2H, м), 1,79 (2H, м), 1,18 (6H, $\text{J}=7$ Гц, д) м.д.

ЖХ-МС: 468,4, 384,1, 356,2, 302,1.

Соединение В119.

(4-Метансульфонилфенил)-{5-нитро-6-[4-(4-трифторметоксифеноксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амин.

Смесь соединения (6-хлор-5-нитропиримидин-4-ил)-(4-метансульфонилфенил)амин (400 мг, 1,22 ммоль), 4-(4-трифторметоксифеноксипиперидин) (399 мг, 1,34 ммоль) и карбоната калия (336 мг, 2,44 ммоль) в ДМФ (8 мл) нагревают на масляной бане при 60°C , в течение 2 ч. Сырую смесь охлаждают до 0°C и гасят водой. Твердый продукт отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакуумной печи, с получением продукта В119 в виде желтого твердого продукта (604 мг, 90%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 2,01-2,08 (м, 4H), 3,06 (с, 3H), 3,64-3,66 (м, 2H), 3,73-3,75 (м, 2H), 4,62-4,66 (м, 1H), 6,93 (д, 2H), 7,17 (д, 2H), 7,93 (дд, 4H), 8,21 (с, 1H), 10,2 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ 553,1, найдено 554,3.

Соединение В120.

4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонилфениламино)-пиримидин-5-карбонитрил.

Соединение В99 окисляют с использованием $m\text{CPBA}$, с получением соединения В120 в виде сульфона.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 9,86 (1H, с), 8,34 (1H, с), 7,93-7,84 (4H, м), 4,54 (2H, м), 3,50-3,39 (3H, м), 3,21 (3H, с), 3,05 (1H, м), 2,21 (2H, м), 1,83 (2H, м), 1,27 (6H, $\text{J}=7$ Гц, д) м.д.

ЖХ-МС: 452,1, 437,2, 368,1, 340,0.

Соединение В121.

1-{1-[6-(2-Фтор-4-метансульфонилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}гексан-1-он.

Общая процедура для добавления амина к пиримидину дает соединение 121.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,48 (с, NH); δ ,84 (с, 1H); 8,23 (с, 1H); 7,75 (м, 2H); 3,98 (м, 2H); 3,22 (м, 2H); 3,06 (с, CH_3); 2,69 (м, 1H); 2,48 (м, 2H); 1,99 (м, 2H); 1,77 (м, 2H), 1,59 (м, 2H), 1,29 (м, 4H), 0,89 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$: m/z 493($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В122.

1-{1-[6-(4-Метансульфонилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}гексан-1-он.

Общая процедура для добавления амина к пиримидину дает соединение 122.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,2 (с, NH); 8,20 (с, 1H); 7,92 (м, 4H); 3,98 (м, 2H); 3,22 (м, 2H); 3,06 (с, CH_3); 2,69 (м, 1H); 2,48 (м, 2H); 1,99 (м, 2H); 1,77 (м, 2H), 1,59 (м, 2H), 1,29 (м, 4H), 0,89 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: m/z 476($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В123.

{6-[4-(3-трет-Бутил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)амин.

Общая процедура для добавления амина к пиримидину дает соединение В123 в виде желтого масла (40 мг, 51%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,4 (с, NH); 8,83 (т, 1H); 8,25 (с, 1H); 7,76 (т, 2H); 4,01 (д, 2H); 3,41-3,34 (м, 2H); 3,32-3,28 (м, 1H); 3,08 (с, 3H); 2,27-2,22 (м, 2H); 2,11-2,04 (м, 2H); 3,36 (с, 9H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_5\text{S}$ 518,17, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 520,4 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В124.

{6-[4-(3-трет-Бутил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амин.

Общая процедура для добавления амина к пиримидину дает соединение 124 в виде желтого твердого продукта, выход 90%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,2 (с, 1H); 8,23 (с, 1H); 7,97 (д, 2H); 7,76 (д, 2H); 4,02 (д, 2H); 3,44 (м, 3H); 3,2 (с, 3H); 2,27 (м, 2H); 2,03 (м, 2H); 1,37 (с, 9H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 502 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В125.

[6-(4-Бензофуран-2-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амин.

Общая процедура для добавления амина к пиримидину дает соединение В125 в виде желтого твердого продукта (82 мг, 91%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,00 (с, 1H), 1,54 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 3,09 (м, 2H), 3,74 (м, 2H), 6,42 (с, 1H), 6,98 (м, 3H), 7,27 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,66 (м, 4H), 7,97 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_3$ 493,53, найдено 494,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение В126.

4-(3-Фтор-4-метансульфонилфениламино)-6-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-5-карбонитрил.

Соединение В126 получают в виде твердого продукта (90%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 1,34 (д, 6H), 2,01-2,08 (м, 2H), 2,23-2,27 (м, 2H), 3,06 (гептет, 1H), 3,22 (с, 3H), 3,30-3,34 (м, 1H), 3,46-3,50 (м, 2H), 4,70-4,77 (м, 2H), 7,33 (дд, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,90 (т, 1H), 8,08 (дд, 1H), 8,38 (с, 1H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}$ 485,2, найдено 486,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Соединение В127.

{6-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(5-метансульфонилпиримидин-2-ил)амин.

Соединение В127 получают с помощью общей процедуры для добавления пиридинилсульфона к пиримидину, с получением твердого продукта (4 мг, 4%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,5 (с, NH); 8,86 (с, 1H); 8,74 (д, 1H); 8,29 (с, 1H); 8,20 (д, 1H); 4,02-3,99 (м, 2H); 3,40-3,28 (м, 3H); 3,11 (с, 3H); 3,11-3,06 (м, 1H); 2,26-2,22 (м, 2H); 2,09-2,03 (м, 2H); 1,33 (д, 6H).

Точная масса, вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$ 488,16, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 489,3 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение В128.

(3-Фтор-4-метансульфонилфенил)-{6-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}амин.

Соединение В128 получают с использованием общей процедуры для окисления сульфида до сульфона; желтый твердый продукт (9 мг, 36%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 10,3 (с, NH); 8,25 (с, 1H); 8,13 (д, 1H); 7,92 (т, 1H); 7,40 (д, 1H); 4,00 (дд, 2H); 3,41-3,29 (м, 3H); 3,23 (с, 3H); 3,10-3,07 (м, 1H); 2,26-2,24 (м, 2H); 2,10-2,02 (м, 2H); 1,34 (д,

6Н).

Точная масса, вычислено для $C_{21}H_{24}FN_7O_5S$ 505,15, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 506,3 ($M+H^+$, 100%).

Соединение В129.

{6-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(6-метансульфонилпиримидин-3-ил)амин.

Соединение В129 получают с использованием общей процедуры для окисления сульфида до сульфона; желтый твердый продукт (6 мг, 67%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 10,3 (с, NH); 8,93 (с, 1H); 8,52 (д, 1H); 8,22 (с, 1H); 8,10 (д, 1H); 4,00 (дш, 2H); 3,41-3,31 (м, 3H); 3,23 (с, 3H); 3,08 (кв, 1H); 2,27-2,23 (м, 2H); 2,10-2,04 (м, 2H); 1,33 (д, 6H).

Точная масса, вычислено для $C_{20}H_{24}N_8O_5S$ 488,16, ЖХ-МС (ИЭР) m/z 489,2 ($M+H^+$, 100%).

Соединение В130.

4-(2,3-Дифторфениламино)-6-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-5-карбонитрил.

К раствору 4,6-дихлорпиримидин-5-карбонитрила (254 мг, 1,47 ммоль) и 2,3-дифторанилина (190 мг, 1,47 ммоль) в ДМФ (3 мл), при 0°C, добавляют K_2CO_3 (203 мг, 1,47 ммоль). Завершение реакции отслеживают с помощью ТСХ (EtOAc:Гекс 1:1, $R_f=0,90$). После завершения реакции, при 0°C, добавляют 4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин (340 мг, 1,47 ммоль) и K_2CO_3 (406 мг, 2,94 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревают до 40°C и выдерживают в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в H_2O (50 мл) и экстрагируют EtOAc (50 мл, два раза). EtOAc сушат над $MgSO_2$ и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают над SiO_2 (EtOAc:Гекс=1:1 $R_f=0,49$), с получением соединения В130 (501 мг; 76,7%).

1H ЯМР (ДМСO- d_6): 9,60 (1H, с), 8,28 (1H, с), 7,45-7,29 (3H, м), 4,64 (2H, м), 3,59-3,52 (4H, м), 3,41-3,49 (2H, м), 2,29-2,25 (2H, ш), 1,96-1,86 (2H, м), 1,39 (6H, д) м.д.

ЖХ-МС: 426,43.

Соединение В131.

4-(2,5-Дифторфениламино)-6-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-5-карбонитрил.

К раствору 4,6-дихлорпиримидин-5-карбонитрила (254 мг, 1,47 ммоль) и 2,5-дифторанилина (190 мг, 1,47 ммоль) в ДМФ (3 мл) при 0°C добавляют K_2CO_3 (203 мг, 1,47 ммоль). Завершение реакции отслеживают с помощью ТСХ (EtOAc:Гекс =1:1, $R_f=0,90$). После завершения реакции, при 0°C, добавляют 4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин (340 мг, 1,47 ммоль) и K_2CO_3 (406 мг, 2,94 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревают до 40°C и выдерживают в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в H_2O (50 мл) и экстрагируют с EtOAc (50 мл, два раза). EtOAc сушат над $MgSO_2$ и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают над SiO_2 (EtOAc:Гекс = 1:1, $R_f=0,44$), с получением желаемого соединения В131 (465 мг; 71,1%).

1H ЯМР (ДМСO- d_6): 9,32 (1H, с), 8,19 (1H, с), 7,40-7,08 (3H, м), 4,54 (2H, м), 3,48-3,32 (4H, м), 3,07-3,01 (2H, м), 2,18-2,14 (2H, ш), 1,96-1,86 (2H, м), 1,27 (6H, д) м.д.

ЖХ-МС: 426,43.

Соединение В132.

4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метилсульфанилфениламино)-пиримидин-5-карбонитрил.

Соединение В132 получают с помощью общей процедуры для добавления амина к пиримидину, как здесь описано, с использованием 4-хлор-6-(4-метилсульфанилфениламино)пиримидин-5-карбонитрила и 4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидина.

1H ЯМР (ДМСO- d_6): 9,38 (1H, с), 8,21 (1H, с), 7,47 (2H, J=4,3 Гц, д), 7,23 (2H, J=4,3 Гц, д), 4,50 (2H, м), 3,35 (2H, м), 3,02 (1H, м), 2,51 (3H, с), 2,18 (2H, м), 1,79 (2H, м), 1,83 (6H, J=7 Гц, д) м.д.

ЖХ-МС: 436,3, 351,9, 324,4, 270,2.

Промежуточное соединение 4-хлор-6-(4-метилсульфанилфениламино) пиримидин-5-карбонитрил получают подобным же способом, как здесь описано, с использованием 4,6-дихлор-пиримидин-5-карбонитрила и 4-метилсульфанилфениламина.

1H ЯМР (ДМСO- d_6): 10,22 (1H, с), 8,53 (1H, с), 7,43 (2H, м), 7,40 (2H, м), 2,49 (3H, с) м.д.

ЖХ-МС: 277,0, 234,0, 149,0.

Соединение В133.

4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонилфениламино)-пиримидин-5-карбонитрил.

К раствору 4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метилсульфанилфениламино)пиримидин-5-карбонитрила (200 мг, 0,46 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляют 216 мг m -CPBA (0,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин и нагревают до комнатной температуры. Реакционную смесь выдерживают в течение 2 ч при одной и той же температуре, и завер-

шение реакции оценивается с помощью ТСХ. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают над SiO_2 (этилацетат/Гекс = 1/1 М, $R_f=0,69$), с получением соединения В133 (167 мг, 80%).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 9,86 (1H, с), 8,34 (1H, с), 7,93-7,84 (4H, м), 4,54 (2H, м), 3,50-3,39 (3H, м), 3,21 (3H, с) 3,05 (1H, м), 2,21 (2H, м), 1,83 (2H, м) 1,27 (6H, J=7 Гц, д) м.д.

ЖХ-МС: 452,1, 437,2, 368,1, 340,0.

Соединение В134.

4-(4-Гексаноилпиперидин-1-ил)-6-(6-метилсульфанилпиперидин-3-иламино)пиримидин-5-карбонитрил.

4-Хлор-6-(4-метилсульфанилфениламино)пиримидин-5-карбонитрил (150,00 мг, 0,54 ммоль) в ДМФ (2 мл) смешивают с карбонатом калия (82,1 мг, 0,59 ммоль), добавляют 1-пиперидин-4-илгексан-1-он гидрохлорид (237,4 мг, 1,08 ммоль) в ДМФ (1 мл) и оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь извлекают этилацетатом, бикарбонатом натрия, сушат с помощью сульфата магния, фильтруют и концентрируют при высоком вакууме, с получением податливого желтого вещества в виде продукта. Соединение перекристаллизуют с использованием гексана в этилацетате, с получением соединения 8134 (157 мг). ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{OS}$: m/z 425,4 (M+H⁺, 100%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,72 (д, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,97 (кв, 1H), 7,21 (с, 1H, NH), 4,92 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 2,86 (м, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,65 (т, 2H), 2,15 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,50 (м, 2H), 1,50 (м, 2H), 1,07 (т, 3H).

Соединение В135.

4-(4-Гексаноилпиперидин-1-ил)-6-(6-метансульфонилпиперидин-3-иламино)пиримидин-5-карбонитрил.

4-(4-Гексаноилпиперидин-1-ил)-6-(6-метилсульфанилпиперидин-3-иламино)пиримидин-5-карбонитрил (100 мг, 0,236 ммоль) в хлороформе смешивают с mCPBA (122,0 мг, 0,71 ммоль) при 0°C, при перемешивании, оставляют реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и взаимодействовать в течение дополнительных 12 ч. Извлекают водой (pH 10, с использованием гидроксида аммония в качестве основания), хлороформом, бикарбонатом натрия, сушат с помощью сульфата магния, концентрируют в высоком вакууме и кристаллизуют с использованием гексана и этилацетата, с получением соединения В135 в виде твердого продукта (90 мг, 84%). ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: m/z 457,2 (M+H⁺, 100%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,87 (д, 1H), 8,46 (кв, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,07 (д, 1H), 7,42 (с, 1H, NH), 4,74 (м, 2H), 3,48 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,70 (м, 1H), 2,48 (т, 2H), 1,98 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,27 (м, 2H), 1,27 (м, 2H), 0,89 (т, 3H).

Соединение В136.

4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(6-метилсульфанилпиперидин-3-иламино)пиримидин-5-карбонитрил.

4-Хлор-6-(6-метилсульфанилпиперидин-3-иламино)пиримидин-5-карбонитрил (80,00 мг, 0,29 ммоль) в ДМФ (2 мл) смешивают с карбонатом калия (79,62 мг, 0,58 ммоль), добавляют 4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин гидрохлорид (237,4 мг, 1,08 или 1,02 ммоль) в ДМФ (1 мл) и оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь извлекают этилацетатом, бикарбонатом натрия, сушат с помощью сульфата магния, фильтруют и концентрируют в высоком вакууме. Соединение перекристаллизуют с использованием гексана в этилацетате, с получением соединения В136.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м.д.): 9,48 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,26 (д, 1H), 4,52 (м, 2H), 3,48 (м, 1H), 3,37 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,04 (м, 1H), 2,14 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,33 (д, 6H).

Соединение В137.

4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(6-метансульфонилпиперидин-3-иламино)пиримидин-5-карбонитрил.

4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(6-метилсульфанилпиперидин-3-иламино)пиримидин-5-карбонитрил (26,0 мг, 0,06 ммоль) в хлороформе смешивают с mCPBA (41,1 мг, 0,24 ммоль) при 0°C, при перемешивании, оставляют реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и взаимодействовать в течение дополнительных 12 ч. Извлекают водой (pH 10 с использованием гидроксида аммония в качестве основания), хлороформом, бикарбонатом натрия, сушат с помощью сульфата магния, концентрируют в высоком вакууме и кристаллизуют с использованием гексана и этилацетата, с получением соединения В137 в виде твердого продукта (7,5 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (м.д.): 8,88 (д, 1H), 8,55 (д, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,44 (с, 1H), 4,72 (м, 2H), 3,48 (м, 1H), 3,30 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 3,08 (м, 1H), 2,23 (м, 2H), 2,03 (м, 2H), 1,33 (д, 6H).

Соединение В138.

1-[4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонилфениламино)-пиримидин-5-ил]этанол.

К раствору 1-[4-Хлор-6-(4-метансульфонилфениламино)пиримидин-5-ил]этанона (0,21 ммоль,

70 мг) и 4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидина гидрохлорида (0,21 ммоль, 49 мг) в N,N-диметилформамиде (500 мкл) добавляют карбонат калия (0,21 ммоль, 29 мг). Полученную смесь подвергают нагреву в СВЧ-печи при 100°C, в течение 150 с. Ход реакции отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии и ЖХ-МС. Реакционную смесь обрабатывают водой и желаемое соединение экстрагируют в этилацетате. Органический слой выпаривают в вакууме. Очистка с помощью ВЭЖХ дает соединение В138 в виде белого твердого продукта (15 мг, 15%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,85 (с, 1H); 8,32 (с, 1H); 7,92 (с, 4H); 4,07 (м, 2H); 3,40 (м, 2H); 3,29 (н, 1H); 3,09 (м, 1H); 3,07 (с, 3H); 2,47 (с, 3H); 2,18 (м, 2H); 2,03 (м, 2H), 1,33 (д, 6H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 485,3 (M+H⁺, 100%).

Соединение В139.

1-[4-[4-(3-Изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(6-метансульфонилпиримидин-3-иламино)пиримидин-5-ил]этанон.

К раствору 1-[4-хлор-6-(6-метансульфонилпиримидин-3-иламино)пиримидин-5-ил]этанона (0,21 ммоль, 70 мг) и 4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидина гидрохлорида (0,21 ммоль, 49 мг) в N,N-диметилформамиде (500 мкл) добавляют карбонат калия (0,21 ммоль, 29 мг). Смесь подвергают нагреву в СВЧ-печи при 100°C, в течение 150 с. Ход реакции отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии и ЖХ-МС. Реакционную смесь обрабатывают водой, и желаемое соединение экстрагируют в этилацетате. Органический слой выпаривают в вакууме. Очистка с помощью ВЭЖХ дает соединение В139 в виде белого твердого продукта (31 мг, 31%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 10,9 (с, 1H); 8,90 (д, 1H); 8,58 (д, 1H); 8,32 (с, 1H); 8,05 (д, 1H); 4,09 (м, 2H); 3,41 (м, 2H); 3,29 (н, 1H); 3,23 (с, 3H); 3,09 (н, 1H); 2,48 (с, 3H), 2,18 (м, 2H), 2,02 (м, 2H), 1,35 (д, 6H).

ЖХ-МС (ИЭР), m/z 486,3 (M+H⁺, 100%).

Пример 14. Синтез соединений по настоящему изобретению.

Соединение С1.

Этиловый эфир 1-(5-нитро-6-фенилпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Общий способ 17.

Смесь этилового эфира 1-(6-хлор-5-нитропиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (0,157 г, 0,49 ммоль), фенилбороновой кислоты (62,1 мг, 0,50 ммоль), тетракистрифенилфосфина палладия(0) (11,6 мг), 2M Na₂CO₃ (375 мкл), DME/H₂O/этанол (7/3/2) (1239 мкл) нагревают в пробирке для СВЧ-печи, при 140°C, в течение 120 с в СВЧ-реакторе. Реакционную смесь охлаждают и фильтруют и фильтрат распределяют между этилацетатом и водой. Органический слой промывают 1н. NaOH (2x) и насыщенным раствором соли, сушат (Na₂CO₃) и выпаривают. Колоночная флэш-хроматография (Biotage, двуокись кремния, 20% EtOAc/гексан) дает желаемый продукт С1 с 47% выходом.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,63 (с, 1H); 7,45 (м, 5H); 4,16 (кв, 2H); 4,07 (м, 2H); 3,20 (т, 2H); 2,62 (м, 1H); 2,03 (м, 2H); 1,84 (м, 2H); 1,28 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для C₁₈H₂₀N₄O₄: m/z 356 (M+H⁺, 100%).

Соединение С2.

Этиловый эфир 1-(6-нафталин-2-ил-5-нитропиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Очистка сырого продукта с помощью ВЭЖХ дает чистый продукт.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,62 (с, 1H); 7,93 (с, 1H); 7,80 (м, 3H); 7,50 (м, 3H); 4,10 (кв, 2H); 3,99 (м, 2H); 3,16 (т, 2H); 2,58 (м, 1H); 1,98 (м, 2H); 1,21 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для C₂₂H₂₂N₄O₄: m/z 406 (M+H⁺, 100%).

Соединение С3.

Этиловый эфир 1-[6-(4-метансульфонилфенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Очистка сырого продукта с помощью препаративной ЖХ-МС дает чистый продукт, 7%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,66 (с, 1H); 8,02 (д, 1H); 7,66 (д, 1H); 4,18 (кв, 2H); 4,05 (м, 2H); 3,27 (т, 2H); 3,09 (с, 3H); 2,66 (м, 1H); 2,06 (м, 2H); 1,88 (м, 2H); 1,28 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для C₁₉H₂₂N₄O₆S: m/z 434 (M+H⁺, 100%).

Соединение С4.

Этиловый эфир 1-(6-бензофуран-5-ил-5-нитропиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Колоночная флэш-хроматография (Biotage, двуокись кремния, 20% EtOAc/гексан) дает продукт, выход 61%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 8,63 (с, 1H); 7,66 (д, 1H); 7,57 (с, 1H); 7,54 (д, 1H); 7,39 (т, 1H); 7,28 (т, 1H); 4,15 (м, 4H); 3,22 (т, 2H); 2,63 (м, 1H); 2,04 (м, 2H); 1,85 (м, 2H); 1,28 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для C₂₂H₂₀N₄O₅: m/z 396 (M+H⁺, 100%).

Соединение С5.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(3-трифторметилфенил)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Очистка сырого продукта с помощью ВЭЖХ дает чистый продукт, 11%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,65 (с, 1H); 7,46 (кв, 1H); 4,18 (кв, 2H); 4,05 (м, 2H); 3,24 (м, 3H); 2,65 (м, 1H); 2,05 (м, 2H); 1,86 (м, 2H); 1,27 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$: m/z 370 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С6.

Этиловый эфир 1-[6-(4-метоксифенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Колоночная флэш-хроматография (Biotage, двуокись кремния, 20% EtOAc/гексан) дает продукт, с выходом 24%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,60 (с, 1H); 7,47 (д, 1H); 6,94 (, 2H); 4,15 (кв, 2H); 4,03 (м, 2H); 3,84 (с, 2H); 3,17 (м, 2H); 2,61 (м, 1H); 1,96 (м, 2H); 1,83 (м, 2H); 1,27 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$: m/z 386 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С7.

4-(4-Бутилпиперидин-1-ил)-6-фуран-3-ил-5-нитропиримидин.

[Способ 17]. Колоночная флэш-хроматография (Biotage, двуокись кремния, 20% EtOAc/гексан) дает продукт, с выходом 35%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,55 (с, 1H); 7,97 (с, 1H); 7,46 (с, 1H); 6,73 (с, 2H); 4,16 (кв, 2H); 3,18 (м, 2H); 2,61 (м, 1H); 2,01 (м, 2H); 1,83 (м, 2H); 1,27 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$: m/z 346 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С8.

Этиловый эфир 1-[6-(3-хлорфенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Очистка сырого продукта с помощью ВЭЖХ дает чистый продукт, 14%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,67 (с, 1H); 7,47 (м, 1H); 7,38 (т, 1H); 7,32 (м, 1H); 4,18 (кв, 2H); 4,05 (м, 2H); 3,28 (т, 2H); 2,67 (м, 1H); 2,07 (м, 2H); 1,88 (м, 2H); 1,28 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4$: m/z 390 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С9.

Этиловый эфир 1-[6-(2,6-диметоксифенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Очистка сырого продукта с помощью ВЭЖХ дает чистый продукт, 28%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,79 (с, 1H); 7,95 (с, 3H); 7,40 (т, 1H); 6,59 (д, 2H); 4,18 (кв, 2H); 4,07 (м, 2H); 3,74 (с, 6H); 3,38 (т, 2H); 2,70 (м, 1H); 2,10 (м, 2H); 1,95 (м, 2H); 1,28 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4$: m/z 390 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С10.

Этиловый эфир 1-(6-нафталин-1-ил-5-нитропиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Реакционную смесь фильтруют через целит и активированный уголь и очищают с помощью препаративной ЖХ-МС.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,75 (с, 1H); 7,96 (м, 1H); 7,90 (м, 2H); 7,51 (м, 3H); 7,40 (м, 1H); 4,19 (м, 2H); 4,11 (м, 2H); 3,31 (м, 2H); 2,68 (м, 1H); 2,08 (м, 2H); 1,91 (м, 2H); 1,29 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 407 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С11.

Этиловый эфир 1-[6-(4-метилсульфанилфенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Реакционную смесь фильтруют через целит и активированный уголь и очищают с помощью препаративной ЖХ-МС.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,68 (с, 1H); 7,41 (м, 2H); 7,28 (м, 2H); 4,18 (м, 2H); 4,07 (м, 2H); 3,27 (м, 2H); 2,66 (м, 1H); 2,52 (с, 3H); 2,03 (м, 2H); 1,85 (м, 2H); 1,29 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 403 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С12.

Этиловый эфир 1-(2',4'-дигидрокси-5-нитро-[4,5']бипиримидинил-6-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Реакционную смесь фильтруют через целит и активированный уголь и очищают с помощью ВЭЖХ вода/ТФА. Выход 0,015 г, 11%. Желтый твердый продукт.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,48, 7,33 (с, 1H); 8,02 (с, 1H); 4,07 (м, 2H); 3,86 (м, 2H); 3,13 (м, 2H); 2,65 (с, 2H); 2,55 (м, 1H); 1,93 (м, 2H); 1,74 (м, 2H); 1,18 (м, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 391 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С13.

Этиловый эфир 1-[6-(4-метансульфонилфенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17] Выход: 6 мг (4%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,66 (с, 1H); 8,02 (д, 1H); 7,66 (д, 1H); 4,18 (кв, 2H); 4,05 (м, 2H); 3,27 (т, 2H); 3,09 (с, 3H); 2,66 (м, 1H); 2,06 (м, 2H); 1,88 (м, 2H); 1,28 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: m/z 434 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С14.

Этиловый эфир 1-[6-(3,5-бис-трифторметилфенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Очистка сырого продукта с помощью препаративной ЖХ-МС дает чистый продукт, 23%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,64 (с, 1H); 7,96 (с, 3H); 4,18 (кв, 2H); 4,05 (м, 2H); 3,25 (т, 2H); 2,65 (м, 1H); 2,05 (м, 2H); 1,85 (м, 4H); 1,28 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4$: m/z 492 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С15.

Этиловый эфир 1-(6-добензотиофен-4-ил-5-нитропиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Очистка сырого продукта с помощью препаративной ЖХ-МС дает чистый продукт, 24%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,72 (с, 1H); 8,20 (д, 1H); 8,12 (м, 1H); 7,76 (м, 1H); 7,45 (м, 4H); 7,37 (м, 1H); 4,14 (кв, 2H); 4,05 (м, 2H); 3,27 (т, 2H); 2,64 (м, 1H); 2,03 (м, 2H); 1,86 (м, 2H); 1,25 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: m/z 462 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С16.

Этиловый эфир 1-[6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Очистка сырого продукта с помощью препаративной ЖХ-МС дает чистый продукт, 12%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,64 (с, 1H); 4,18 (кв, 2H); 4,05 (м, 2H); 3,25 (т, 2H); 2,66 (м, 1H); 2,35 (с, 3H); 2,21 (с, 3H); 2,05 (м, 2H); 1,86 (м, 2H); 1,28 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5$: m/z 375 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С17.

Этиловый эфир 1-(5-нитро-6-тиофен-2-илпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Очистка сырого продукта с помощью препаративной ЖХ-МС дает чистый продукт, 23%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,56 (с, 1H); 7,58 (д, 1H); 7,47 (д, 1H); 7,10 (т, 1H); 4,17 (кв, 2H); 4,09 (д, 2H); 3,21 (т, 2H); 2,62 (м, 1H); 2,03 (м, 2H); 1,85 (м, 2H); 1,28 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: m/z 362 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С18.

Этиловый эфир 1-[6-(3,5-дихлорфенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Очистка сырого продукта с помощью препаративной ЖХ-МС дает чистый продукт, 7%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,59 (с, 1H); 7,44 (с, 1H); 7,30 (с, 2H); 7,23 (с, 1H); 4,14 (кв, 2H); 4,00 (м, 2H); 3,21 (м, 2H); 2,61 (м, 1H); 2,02 (м, 2H); 1,81 (м, 2H); 1,25 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: m/z 362 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С19.

Этиловый эфир 1-(6-добензофуран-4-ил-5-нитропиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Очистка сырого продукта с помощью препаративной ЖХ-МС дает чистый продукт, 17%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,77 (с, 1H); 8,07 (д, 1H); 7,96 (д, 1H); 7,45 (м, 4H); 7,36 (т, 1H); 4,18 (кв, 2H); 4,08 (м, 2H); 3,31 (т, 2H); 2,69 (м, 1H); 2,07 (м, 2H); 1,92 (м, 2H); 1,29 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$: m/z 446 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С20.

Этиловый эфир 1-[6-(3,5-диметилфенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Очистка сырого продукта с помощью препаративной ЖХ-МС дает чистый продукт, 23%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,46 (с, 1H); 6,93 (с, 3H); 4,02 (кв, 2H); 3,89 (м, 2H); 3,05 (м, 2H); 2,47 (м, 1H); 2,20 (с, 6H); 1,88 (м, 2H); 1,70 (м, 4H); 1,18 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}_4$: m/z 384 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С21.

Этиловый эфир 1-[6-(4-ацетилфенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Фильтрация реакционной смеси и очистка фильтрата с помощью полупрепаративной ВЭЖХ дает чистый продукт, 21%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,63 (с, 1H); 8,00 (д, 2H); 7,57 (д, 2H); 4,16 (кв, 2H); 4,03 (м, 2H); 3,22 (м, 2H); 2,64 (с, 3H); 2,03 (м, 2H); 1,85 (м, 4H); 1,27 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$: m/z 398 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С22.

Этиловый эфир 1-[6-(4-этансульфонилфенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Очистка сырого продукта с помощью препаративной ТСХ, используя 20% EtOAc/гексан, дает чистый продукт, 21%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,63 (с, 1H); 7,97 (д, 2H); 7,67 (д, 2H); 4,18 (кв, 2H); 3,22 (м, 2H); 3,12 (м, 3H); 2,65 (м, 1H); 2,04 (м, 2H); 1,85 (м, 2H); 1,28 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: m/z 448 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С23.

Этиловый эфир 1-[6-(2-фторбифенил-4-ил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Очистка с помощью полупрепаративной ВЭЖХ дает чистый продукт, 14%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,54 (с, 1H); 7,35 (м, 8H); 4,07 (кв, 2H); 3,96 (м, 2H); 3,13 (т, 2H); 2,53 (м, 1H); 1,95 (м, 2H); 1,77 (м, 2H); 1,19 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$: m/z 398 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С24.

Этиловый эфир 1-[6-(3-метансульфонилфенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Очистка сырого продукта с помощью колоночной флэш-хроматографии (Biotage, двуокись кремния, 20% EtOAc/гексан) дает чистый продукт, 5%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,67 (с, 1H); 8,07 (м, 2H); 7,69 (м, 2H); 4,18 (кв, 2H); 4,09 (м, 2H); 3,29 (т, 2H); 3,08 (с, 3H); 2,71 (м, 1H); 2,06 (м, 2H); 1,87 (м, 2H); 1,27 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: m/z 434 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С25.

Этиловый эфир 1-{6-[4-(2-карбоксиил)фенил]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Очистка соединения С25 с помощью препаративной ВЭЖХ дает чистый продукт, 24%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,52 (с, 1H); 7,33 (д, 2H); 7,17 (д, 2H); 4,07 (м, 2H); 3,94 (м, 2H); 3,10 (т, 2H); 2,94 (т, 2H); 2,64 (т, 2H); 2,52 (м, 1H); 1,40 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6$: m/z 428 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С26.

Метилловый эфир 1-{6-[4-(2-метоксикарбонилэтил)фенил]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Очистка остатка с помощью колоночной хроматографии (двуокись кремния, 20% EtOAc/гексан) дает чистый продукт, 14%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,55 (с, 1H); 7,36 (д, 2H); 7,19 (д, 2H); 3,95 (м, 2H); 3,64 (с, 3H); 3,60 (с, 3H); 3,11 (м, 2H); 2,92 (т, 2H); 2,57 (т, 2H); 2,54 (м, 1H); 1,95 (м, 2H); 1,76 (м, 2H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6$: m/z 428 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Соединение С27.

Этиловый эфир 1-{6-[4-(2-метоксикарбонилэтил)фенил]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 17]. Очистка остатка с помощью препаративной ТСХ (двуокись кремния, 20% EtOAc/гексан) дает чистый продукт, 16%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,55 (с, 1H); 7,35 (д, 2H); 7,19 (д, 2H); 4,09 (кв, 2H); 3,96 (м, 2H); 3,60 (с, 3H); 3,11 (м, 2H); 2,92 (т, 2H); 2,57 (т, 2H); 1,94 (с, 3H); 1,77 (м, 2H); 1,19 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$: m/z 442 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Пример 15.

Синтез соединений по настоящему изобретению.

Соединение D1.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(2-трифторметилфенилэтинил)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Общий способ 18.

Этиловый эфир 1-{6-хлор-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,317 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (12 мг, 0,017 ммоль) и йодид меди(I) (5 мг, 0,026 ммоль) растворяют в диизо-пропилэтиламине и перемешивают в течение 2 мин. Добавляют о-этинил-трифторметилбензол (100 мкл, 0,072 ммоль) и смесь перемешивают в атмосфере N_2 при 70°C в течение 18 ч. Желтая суспензия становится черной. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют хлороформом (12 мл), пропускают через слой целита и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью флэш-хроматографии (0-30% этилацетат/гексан) дает соединение D1. Выход 35%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 8,58 (с, 1H); 7,78 (д, 1H); 7,71 (д, 1H); 7,56 (м, 2H); 4,16 (м, 2H); 4,01 (д, 2H); 3,21 (м, 2H); 2,63 (м, 1H); 2,03 (м, 2H); 1,84 (м, 2H); 1,26 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 449 ($M+H^+$, 100%).

Соединение D2.

Этиловый эфир 1-(5-нитро-6-фенилэтинилпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 18]. Очистка с помощью ВЭЖХ дает красное масло. Выход 9%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,49 (с, 1H); 7,54 (д, 2H); 7,32 (д, 3H); 4,11 (м, 2H); 3,95 (д, 2H); 3,20 (м, 2H); 2,58 (м, 1H); 2,01 (м, 2H); 1,80 (м, 2H); 1,21 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 381 ($M+H^+$, 100%).

Соединение D3.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметилфенилэтинил)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 18]. Очистка с помощью ВЭЖХ. Выход 30% коричневого твердого продукта.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,55 (с, 1H); 7,7 (д, 2H); 7,65 (д, 2H); 4,17 (м, 2H); 4,00 (д, 2H); 3,24 (м, 2H); 2,64 (м, 1H); 1,96 (м, 4H); 1,28 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 449 ($M+H^+$, 100%).

Соединение D4.

Этиловый эфир 1-(5-нитро-6-м-толилэтинилпиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Очистка с помощью ВЭЖХ. Выход 60% коричневого твердого продукта.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,55 (с, 1H); 7,44 (д, 2H); 7,27 (д, 2H); 4,18 (м, 2H); 4,00 (д, 2H); 3,24 (м, 2H); 2,64 (м, 1H); 2,37 (с, 3H); 2,04 (м, 2H); 1,87 (м, 2H); 1,28 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 395 ($M+H^+$, 100%).

Соединение D5.

Этиловый эфир 1-[6-(2-фторфенилэтинил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,58 (с, 1H); 7,78 (д, 1H); 7,71 (д, 1H); 7,56 (м, 2H); 4,16 (м, 2H); 4,01 (д, 2H); 3,21 (м, 2H); 2,63 (м, 1H); 2,03 (м, 2H); 1,84 (м, 2H); 1,26 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 449 ($M+H^+$, 100%).

Соединение D6.

Этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(3-трифторметилфенилэтинил)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

[Способ 18]. Очистка с помощью флэш-хроматографии (20-30% этилацетат/гексан). Выход 42%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 8,55 (с, 1H); 7,87 (с, 1H); 7,78 (д, 1H); 7,68 (д, 1H); 7,55 (м, 1H); 4,19 (м, 2H); 4,00 (д, 2H); 3,23 (м, 2H); 2,65 (м, 1H); 2,04 (м, 2H); 1,86 (м, 2H); 1,27 (т, 3H).

ЖХ-МС (ИЭР) m/z 449 ($M+H^+$, 100%).

Пример 16.

Синтез соединений по настоящему изобретению.

5-Нитро-4-(5-фенил-[1,3,4]оксадиазол-2-илсульфанил)-6-[4-(пиримидин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин.

Соединение E1.

[Способ 16]. Желтый твердый продукт (56 мг, 80%).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 1,61 (м, 2H), 2,02 (м, 2H), 3,22 (м, 2H), 3,69 (м, 2H), 3,98 (м, 2H), 6,87 (м, 1H), 6,94 (м, 1H), 7,30 (м, 4H), 7,72 (м, 2H), 7,89 (м, 1H), 8,20 (м, 1H).

Точная масса, вычислено для $C_{22}H_{19}N_7O_3S_2$ 493,56, найдено 494,5 (MH^+).

Соединения в указанных выше примерах подвергаются скринингу при анализе циклазы мембран. Репрезентативные соединения представлены в таблице ниже.

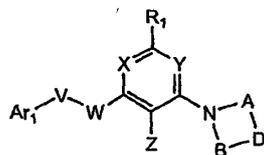
| Соединение | RUP3 (IC_{50}) |
|------------|------------------------|
| | Циклаза мембраны (мкМ) |
| A124 | 0,241 |
| B70 | 0,129 |
| B84 | 0,050 |

Другие соединения в примерах, при анализе циклазы мембран, демонстрируют активности IC_{50} , меньшие примерно чем 500 мкМ.

Специалисты в данной области заметят, что различные модификации, добавления, замены и вариации иллюстративных примеров, приведенных здесь, могут быть проделаны без отклонения от духа изобретения и по этой причине рассматриваются в рамках настоящего изобретения. Все документы, упоминаемые выше, включая, но, не ограничиваясь этим, печатные публикации и временные и постоянные заявки на патенты, включаются сюда в качестве ссылок во всей их полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из соединений формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемых солей, гидрата или сольвата



(Ia)

где А и В независимо представляют собой C_{1-3} алкилен, необязательно замещенный 1-4 метильными группами;

D представляет собой CR_2R_3 ;

V отсутствует;

W представляет собой NR_4 , O или S;

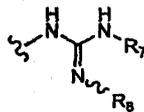
X представляет собой N или CR_5 ;

Y представляет собой N или CR_6 ;

Z выбран из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамида, amino, циано, C_{4-8} диацетиламино, C_{2-6} диалкилсульфонамида, формила, галогена, гетероцикла и нитро, где C_{1-8} алкил и C_{1-5} ацил являются, каждый, необязательно замещенными 1 или 2 группами, выбранными из группы, состоящей из C_{2-4} диалкиламино, гидрокси и галогена, или

Z выбран из группы, состоящей из нитро, amino, формила, $NHC(O)CF_3$, Br, $NHC(O)CH_3$, $N(S(O)_2CH_3)_2$, CH_3 , [1,3]диоксалан-2-ил, CH_2OH , $CH_2N(CH_3)_2$ и $C(O)CH_3$, или

Z представляет собой группу формулы (A)



(A)

где R_7 представляет собой H, C_{1-8} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R_8 представляет собой H, нитро или нитрил;

Ar_1 представляет собой арил или гетероарил, где каждый из них является необязательно замещенным R_9-R_{13} ;

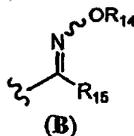
R_1 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{2-6} алкинила, amino, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} галогеналкила;

R_2 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкил, C_{1-4} алкилкарбоксамида, C_{1-4} алкилтиокарбоксамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, amino, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамида, карбокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, галогена и гидроксила, или

R_2 представляет собой C_{1-5} алкил или гетероарил, где каждый из них необязательно замещен 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилсульфонила, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамида, карбокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} -алкилена, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} -гетероалкилена, или

R_2 представляет собой $-Ar_2-Ar_3$, где Ar_2 и Ar_3 независимо представляют собой арил или гетероарил, каждый из которых является необязательно замещенным 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из H, C_{1-5} ацила, C_{1-5} ацилокси, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамида, C_{1-4} алкилтиокарбоксамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, amino, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамида, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкила, C_{2-6} диалкилкарбоксамида, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, галогена, гидроксила и нитро, или

R_2 представляет собой группу формулы (B)

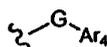


(B)

где R_{14} представляет собой C_{1-8} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

R_{15} представляет собой F, Cl, Br или CN, или

R_2 представляет собой группу формулы (C)



(C)

где G представляет собой C=O, CR₁₆R₁₇, O, S, S(O) или S(O)₂;

R₁₆ и R₁₇ независимо представляют собой H или C₁₋₈ алкил;

Ar₄ представляет собой фенил или гетероарил, необязательно замещенные 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₅ ацила, C₁₋₅ ацилокси, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₈ алкила, C₁₋₄ алкилкарбоксамида, C₁₋₄ алкилтиокарбоксамида, C₁₋₄ алкилсульфонамида, C₁₋₄ алкилсульфинила, C₁₋₄ алкилсульфонила, C₁₋₄ алкилтио, C₁₋₄ алкилтиоуреила, C₁₋₄ алкилуреила, amino, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамида, карбокси, циано, C₃₋₆ циклоалкила, C₂₋₆ диалкилкарбоксамида, C₁₋₄ диалкилтиокарбоксамида, C₂₋₆ диалкилсульфонамида, C₁₋₄ алкилтиоуреила, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ галогеналкилсульфинила, C₁₋₄ галогеналкилсульфонила, C₁₋₄ галогеналкилтио, галогена, гетероарила, гидроксила, гидроксиламино и нитро;

R₃ представляет собой H, C₁₋₈ алкил, C₁₋₄ алкокси, галоген или гидроксил;

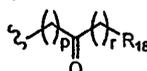
R₄ представляет собой H или C₁₋₅ алкил;

R₅ и R₆ независимо представляют собой H, C₁₋₅ алкил или галоген;

R₉ выбран из группы, состоящей из C₁₋₅ ацила, C₁₋₅ ацилокси, C₂₋₆ алкенила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₈ алкила, C₁₋₄ алкиламино, C₁₋₄ алкилкарбоксамида, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₄ алкилсульфонамида, C₁₋₄ алкилсульфинила, C₁₋₄ алкилсульфонила, C₁₋₄ алкилтио, C₁₋₄ алкилуреила, amino, арилсульфинила, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамида, карбокси, циано, C₃₋₆ циклоалкила, C₂₋₆ диалкиламино, C₂₋₆ диалкилкарбоксамида, C₂₋₆ диалкилсульфонамида, галогена, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ галогеналкилсульфинила, C₁₋₄ галогеналкилсульфонила, C₁₋₄ галогеналкилтио, гетероцикла, гетероциклсульфонила, гетероарила, гидроксила, нитро, C₄₋₇ оксоциклоалкила, фенокси, фенила, сульфонамида и сульфоновой кислоты,

где C₁₋₅ ацил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₈ алкил, C₁₋₄ алкилсульфонамид, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарил, фенокси и фенил являются, каждый, необязательно замещенными 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₅ ацила, C₁₋₅ ацилокси, C₂₋₆ алкенила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₈ алкила, C₁₋₄ алкилкарбоксамида, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₄ алкилсульфонамида, C₁₋₄ алкилсульфинила, C₁₋₄ алкилсульфонила, C₁₋₄ алкилтио, C₁₋₄ алкилуреила, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамида, карбокси, циано, C₃₋₆ циклоалкила, C₂₋₆ диалкилкарбоксамида, галогена, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ галогеналкилсульфинила, C₁₋₄ галогеналкилсульфонила, C₁₋₄ галогеналкилтио, гетероарила, гетероцикла, гидроксила, нитро и фенила, или

R₉ представляет собой группу формулы (D)



(D)

где p и r независимо представляют собой 0, 1, 2 или 3;

R₁₈ представляет собой H, C₁₋₅ ацил, C₂₋₆ алкенил, C₁₋₈ алкил, C₁₋₄ алкилкарбоксамида, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₄ алкилсульфонамид, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамида, карбокси, циано, C₃₋₆ циклоалкил, C₂₋₆ диалкилкарбоксамида, галоген, гетероарил или фенил,

где гетероарил и фенил являются, каждый, необязательно замещенными 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄ алкокси, amino, C₁₋₄ алкиламино, C₂₋₆ алкинила, C₂₋₈ диалкиламино, галогена, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ галогеналкила и гидроксила; и

R₁₀-R₁₃ являются независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₅ ацила, C₁₋₅ ацилокси, C₂₋₆ алкенила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₈ алкила, C₁₋₄ алкилкарбоксамида, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₄ алкилсульфонамида, C₁₋₄ алкилсульфинила, C₁₋₄ алкилсульфонила, C₁₋₄ алкилтио, C₁₋₄ алкилуреила, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамида, карбокси, циано, C₃₋₆ циклоалкила, C₂₋₆ диалкилкарбоксамида, галогена, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ галогеналкилсульфинила, C₁₋₄ галогеналкилсульфонила, C₁₋₄ галогеналкилтио, гидроксила и нитро;

или две соседних группы R₁₀-R₁₁ вместе с Ar₁ образуют 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную, циклоалкенильную или гетероциклическую группу, где 5-, 6- или 7-членная группа является необязательно замещенной галогеном,

где арил представляет собой фенил или нафтил;

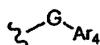
гетероарил представляет собой пиридил, бензофуранил, пирозинил, пиридазинил, пиримидинил, триазинил, хинолин, бензоксазол, бензотиазол, 1H-бензимидазол, изохинолин, хиразолин, хиноксалин, 1H-имидазолил, [1,2,4]триазолил, [1,2,3]триазолил, пирролил, пирозолил, 1H-пирозолил, имидазолил, оксазолил, [1,3,4]оксадиазолил, [1,3,4]тиадиазолил, [1,2,4]оксадиазолил, [1,2,4]тиадиазолил, тетразолил, 1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндолил или [1,2,3]тиадиазол-4-ил.

2. Соединение по п.1, где W представляет собой NR₄.

3. Соединение по п.2, где R₄ представляет собой H.

4. Соединение по п.2, где R₄ представляет собой CH₃ или CH₂CH₃.

5. Соединение по п.1, где W представляет собой O.
6. Соединение по п.1, где W представляет собой S.
7. Соединение по любому из пп.1-6, где A представляет собой этилен и B представляет собой метилен.
8. Соединение по любому из пп.1-6, где A представляет собой пропилен и B представляет собой метилен.
9. Соединение по любому из пп.1-6, где A и B, оба, представляют собой этилен, где A и B являются необязательно замещенными 1-4 метильными группами.
10. Соединение по любому из пп.1-9, где R₂ выбран из группы, состоящей из C₁₋₅ ацила, C₁₋₅ ацилокси, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₈ алкила, C₁₋₄ алкилкарбоксамиды, C₁₋₄ алкилтиокарбоксамиды, C₁₋₄ алкилсульфинила, C₁₋₄ алкилсульфонила, C₁₋₄ алкилтио, amino, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамиды, карбоксила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ галогеналкила, галогена и гидроксиды.
11. Соединение по п.10, где R₂ выбран из группы, состоящей из C(O)CH₃, C(O)CH₂CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₃, C(O)CH(CH₃)₂, C(O)CH₂CH₂CH₂CH₃, OC(O)CH₃, OC(O)CH₂CH₃, OC(O)CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCH₂(CH₂)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH(CH₃)(CH₂CH₃), CH₂(CH₂)₂CH₃, CH₂(CH₂)₃CH₃, C(O)NH₂, CO₂CH₃, CO₂CH₂CH₃, CO₂CH₂CH₂CH₃, CO₂CH(CH₃)₂, CO₂CH₂(CH₂)₂CH₃ и CO₂H.
12. Соединение по п.10, где R₂ выбран из группы, состоящей из S(O)₂CH₃, S(O)₂CH₂CH₃, S(O)₂CH₂CH₂CH₃, S(O)₂CH(CH₃)₂, S(O)₂CH₂(CH₂)₂CH₃, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексиды, гидроксиды и F.
13. Соединение по любому из пп.1-9, где R₂ представляет собой C₁₋₈ алкил или гетероарил, каждый из них является необязательно замещенным 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₅ ацилокси, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₈ алкила, C₁₋₄ алкилсульфонила, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамиды, карбокси, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃-алкилена, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₃-гетероалкилена и гидроксиды.
14. Соединение по п.13, где R₂ выбран из группы, состоящей из CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, CH₂OCH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂OCH₂CH₃, CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₃, CH₂OCH(CH₃)₂, CH₂OCH₂CH(CH₃)₂, CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH₂OH, CH₂CH₂OH и CH₂CH₂CH₂OH.
15. Соединение по п.13, где R₂ выбран из группы, состоящей из CH₂S(O)₂CH₃, CH₂S(O)₂CH₂CH₃, CH₂S(O)₂CH₂CH₂CH₃, CH₂S(O)₂CH(CH₃)₂, CH₂S(O)₂CH₂(CH₂)₂CH₃, CH₂CH₂S(O)₂CH₃, CH₂CH₂S(O)₂CH₂CH₃, CH₂CH₂S(O)₂CH(CH₃)₂, CH₂CH₂S(O)₂CH₂(CH₂)₂CH₃, CH₂OCH₂-циклопропила, CH₂OCH₂-циклобутила, CH₂OCH₂-циклопентила и CH₂OCH₂-циклогексиды.
16. Соединение по п.13, где R₂ выбран из группы, состоящей из 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,2,4-оксадиазол-5-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, 3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ила, 3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ила, 3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ила, 3-пропил-1,2,4-оксадиазол-5-ила, 3-трет-бутил-1,2,4-оксадиазол-5-ила и 3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ила.
17. Соединение по любому из пп.1-9, где R₂ представляет собой -Ar₂-Ar₃, в котором Ar₂ и Ar₃ независимо представляют собой арил или гетероарил, каждый из них является необязательно замещенным 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₅ ацила, C₁₋₅ ацилокси, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₈ алкила, C₁₋₄ алкилкарбоксамиды, C₁₋₄ алкилтиокарбоксамиды, C₁₋₄ алкилсульфинила, C₁₋₄ алкилсульфонила, C₁₋₄ алкилтио, amino, карбо-C₁₋₆-алкокси, карбоксамиды, карбокси, циано, C₃₋₆ циклоалкила, C₂₋₆ диалкилкарбоксамиды, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ галогеналкила, галогена, гидроксиды и нитро.
18. Соединение по п.17, где Ar₂ представляет собой гетероарил и Ar₃ представляет собой фенил.
19. Соединение по любому из пп.1-9, в котором R₂ имеет формулу (C)



(C)

где G представляет собой C=O, CR₁₆R₁₇, O, S, S(O) или S(O)₂;

R₁₆ и R₁₇ независимо представляют собой H или C₁₋₂ алкил;

Ar₄ представляет собой фенил или гетероарил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₄ алкокси, C₁₋₈ алкила, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ галогеналкила и галогена.

20. Соединение по п.19, где G представляет собой C=O, CH₂ или O.
21. Соединение по п.19, где G представляет собой S, S(O) или S(O)₂.
22. Соединение по любому из пп.19-21, где Ar₄ выбран из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, пиримидинила и пиразинила.
23. Соединение по любому из пп.19-22, где Ar₄ представляет собой 2-пиридил.
24. Соединение по любому из пп.19-23, где R₁₆ и R₁₇, оба, представляют собой H.
25. Соединение по любому из пп.1-24, где R₃ представляет собой H.
26. Соединение по любому из пп.1-25, где Z выбран из группы, состоящей из C₁₋₅ ацила, C₁₋₈ алкила, C₁₋₄ алкилкарбоксамиды, amino, циано, C₄₋₈ диацетиламино, C₂₋₆ диалкилсульфонамиды, формила, галогена, гетероцикла и нитро, где C₁₋₈ алкил и C₁₋₅ ацил являются, каждый, необязательно замещенными 1 или 2

группами, выбранными из группы, состоящей из C_{2-4} диалкиламино, гидроксиды и галогена.

27. Соединение по п.26, где Z выбран из группы, состоящей из нитро, amino, формила, $NHC(O)CF_3$, Br , $NHC(O)CH_3$, $N(C(O)CH_3)_2$, $N(S(O)_2CH_3)_2$, CH_3 , [1,3]диоксолан-2-ила, CH_2OH , $CH_2N(CH_3)_2$ и $C(O)CH_3$.

28. Соединение по любому из пп.1-27, где R_1 выбран из группы, состоящей из H , C_{1-8} алкила и амина.

29. Соединение по любому из пп.1-28, где Ar_1 представляет собой фенил, необязательно замещенный R_9-R_{13} .

30. Соединение по п.29, где R_9 выбран из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамиды, C_{2-6} алкинилы, C_{1-4} алкилсульфонамида, C_{2-6} диалкилсульфонамида, C_{1-4} алкилсульфинила, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} алкилтио, amino, арилсульфонила, C_{2-6} диалкиламино, C_{2-6} диалкилсульфонамида и карбоксамиды.

31. Соединение по п.30, где R_9 выбран из группы, состоящей из $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$, $CH_2(CH_2)_4CH_3$, $CH_2(CH_2)_5CH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, $C(O)NHCH(CH_3)_2$, $C\equiv CH$, $S(O)_2NHCH_3$, $S(O)_2NHCH_2CH_3$, $S(O)_2NHCH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2NHCH(CH_3)_2$, $S(O)_2NHCH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)_2NHCH(CH_3)CH_2CH_3$, $S(O)_2N(CH_3)_2$, $S(O)_2N(Et)(CH_3)$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, SCH_3 , SCH_2CH_3 , $SCH_2CH_2CH_3$, $SCH(CH_3)_2$, $SCH_2(CH_2)_2CH_3$, amino, $S(O)_2Ph$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(Et)$, $N(Et)_2$ и $C(O)NH_2$.

32. Соединение по п.29, где R_9 выбран из группы, состоящей из циано, C_{3-6} циклоалкила, галогена, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкилсульфонила и C_{1-4} галогеналкилтио.

33. Соединение по п.32, где R_9 выбран из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, Cl , F , Br , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2CF_3 , CF_3 , CHF_2 , CH_2CF_3 , SCF_3 , $SCHF_2$ и SCH_2CF_3 .

34. Соединение по п.29, где R_9 выбран из группы, состоящей из гетероцикла, гетероциклсульфонила, гетероарила, гидроксиды, C_{4-7} оксоциклоалкила, фенокси и фенила.

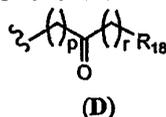
35. Соединение по п.34, где R_9 выбран из группы, состоящей из морфолин-4-ила, тиоморфолин-4-ила, 1-оксо-1 λ^4 -тиоморфолин-4-ила, 1,1-диоксо-1 λ^6 -тиоморфолин-4-ила, пиперазин-1-ила, 4-метилпиперазин-1-ила, 4-этилпиперазин-1-ила, 4-пропилпиперазин-1-ила, пиперидин-1-ила, пирролидин-1-ила, 2,5-диоксоимидазолидин-4-ила, 2,4-диоксотиазолидин-5-ила, 4-оксо-2-тиоксотиазолидин-5-ила, 3-метил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ила, 3-метил-2,4-диоксотиазолидин-5-ила, 3-метил-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-5-ила, 3-этил-2,5-диоксоимидазолидин-4-ила, 3-этил-2,4-диоксотиазолидин-5-ила и 3-этил-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-5-ила.

36. Соединение по п.34, где R_9 выбран из группы, состоящей из 1H-имидазол-4-ила, [1,2,4]триазол-1-ила, [1,2,3]триазол-1-ила, [1,2,4]триазол-4-ила, пиррол-1-ила, пиразол-1-ила, 1H-пиразол-3-ила, имидазол-1-ила, оксазол-5-ила, оксазол-2-ила, [1,3,4]оксадиазол-2-ила, [1,3,4]тиадиазол-2-ила, [1,2,4]оксадиазол-3-ила, [1,2,4]тиадиазол-3-ила, тетразол-1-ила, пиримидин-5-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, пиридазин-3-ила, пиридазин-4-ила, пиразин-2-ила, 1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил и [1,2,3]тиадиазол-4-ила.

37. Соединение по п.29, где R_9 представляет собой C_{1-8} алкил или C_{1-4} алкокси, необязательно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилкарбоксамиды, C_{1-4} алкилсульфонила, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамиды, карбокси, циано и гидроксиды.

38. Соединение по п.37, где R_9 выбран из группы, состоящей из CH_2OCH_3 , $CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $CH_2OCH(CH_3)_2$, $CH_2OCH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$ и $CH_2CH_2OCH_2(CH_2)_2CH_3$.

39. Соединение по п.29, где R_9 имеет формулу (D)



где p и r независимо представляют собой 0, или 1;

R_{18} представляет собой H , карбо- C_{2-6} -алкокси, гетероарил или фенил;

гетероарил и фенил являются, каждый, необязательно замещенными 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкокси, amino, C_{1-4} алкиламино, C_{2-6} алкинилы, C_{2-8} диалкиламино, галогена, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила и гидроксиды.

40. Соединение по п.39, где $p=0$ и $r=0$.

41. Соединение по п.40, где R_{18} представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкокси, amino, C_{1-4} алкиламино, C_{2-6} алкинилы, C_{2-8} диалкиламино, галогена, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} галогеналкила и гидроксиды.

42. Соединение по п.39, где $p=0$ и $r=1$.

43. Соединение по п.42, где R_{18} представляет собой карбо- C_{1-6} -алкокси или карбокси.
44. Соединение по любому из пп.30-43, где R_9 является замещенным в пара-положении на фениле.
45. Соединение по любому из пп.29-44, где R_{10} - R_{13} являются независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-5} ацила, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамида, C_{1-4} алкилуреила, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамида, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкила, галогена, C_{1-4} галогеналкокси и C_{1-4} галогеналкила.
46. Соединение по любому из пп.29-44, где одна или две группы R_{10} - R_{13} независимо представляют собой галоген.
47. Соединение по любому из пп.29-46, где две соседних группы R_{10} - R_{11} вместе с фенилом образуют 5-, 6- или 7-членную циклоалкильную, циклоалкенильную или гетероциклическую группу, где 5-, 6- или 7-членная группа является необязательно замещенной галогеном.
48. Соединение по п.47, где гетероциклическая группа вместе с фенильной группой представляет собой 2,3-дигидробензофуран-5-ильную группу, бензо[1,3]диоксол-5-ильную группу, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-2-ильную группу, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ильную группу.
49. Соединение по любому из пп.1-28, где Ar_1 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный R_9 - R_{13} .
50. Соединение по п.49, где R_9 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкила, C_{1-4} алкилкарбоксамида, C_{1-4} алкилсульфонила, C_{1-4} галогеналкила, гидрокси, галогена и фенила.
51. Соединение по п.50, где R_9 выбран из группы, состоящей из OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $CH_2(CH_2)_2CH_3$, $CH_2(CH_2)_3CH_3$, $CH_2(CH_2)_4CH_3$, $CH_2(CH_2)_5CH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2CH_3$, $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, $C(O)NHCH(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_2(CH_2)_2CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$, $S(O)_2CH(CH_3)_2$, Cl , F , Br , CF_3 , CHF_2 , CH_2CF_3 и гидрокси.
52. Соединение по любому из пп.49-51, где R_{10} - R_{13} независимо представляют собой C_{1-5} ацил, C_{1-4} алкокси, C_{1-8} алкил, C_{1-4} алкилкарбоксамид, C_{1-4} алкилуреил, карбо- C_{1-6} -алкокси, карбоксамид, карбокси, циано, C_{3-6} циклоалкил, галоген, C_{1-4} галогеналкокси или C_{1-4} галогеналкил.
53. Соединение по любому из пп.49-51, где одна или две группы R_{10} - R_{13} независимо представляют собой галоген.
54. Соединение по любому из пп.1-53, где X представляет собой N и Y представляет собой CH .
55. Соединение по любому из пп.1-53, где X представляет собой N и Y представляет собой CF .
56. Соединение по любому из пп.1-53, где X представляет собой CH и Y представляет собой N .
57. Соединение по любому из пп.1-53, где X и Y представляют собой N .
58. Соединение по любому из пп.1-53, где X и Y представляют собой CH .
59. Соединение по любому из пп.1-53, где X представляет собой CH и Y представляет собой CF .
60. Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений, их фармацевтически приемлемых солей, их сольватов и их гидратов:
- этилового эфира 1-[6-(4-имидазол-1-илфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
- этилового эфира 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
- этилового эфира 1-[6-(4-метансульфонилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
- этилового эфира 1-{6-[4-(2-метоксикарбонил)ацетил]фенокси}-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой кислоты;
- этилового эфира 1-[5-амино-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
- этилового эфира 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-(2,2,2-трифтор-ацетиламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
- 1-[2-амино-5-формил-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-илового эфира пропионовой кислоты;
- метилового эфира 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
- этилового эфира 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-3-карбоновой кислоты;
- этиламида 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
- этилового эфира 1-[6-(2-метил-5-фенил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
- этилового эфира 1-[5-бром-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
- этилового эфира 1-[5-ацетиламино-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-

ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[5-диацетиламино-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[5-ди(метансульфонил)амино-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[5-нитро-6-(3-трифторметилфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[5-метил-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[5-нитро-6-(2-трифторметилфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[5-нитро-6-(4-трифторметилфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(4-фторфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(2,5-диметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(4-бромфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(4-хлорфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(4-карбамоилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-{6-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(4-циклопентилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[5-нитро-6-(4-пиррол-1-илфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(4-бензоилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-{6-[4-(4-гидроксibenзолсульфонил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(4'-цианобифенил-4-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(2-амино-4-этансульфонилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-{6-[4-(5-гидроксипиримидин-2-ил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[5-нитро-6-(4-сульфофенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[5-нитро-6-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(4-карбамоилметилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-{6-[4-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(4'-метоксибифенил-4-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-{6-[4-(2,5-диоксоимидазолидин-4-ил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;

4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидина;

этилового эфира 1-{5-нитро-6-[4-(4-оксоциклогексил)фенокси]пиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-{5-нитро-6-[4-(3-оксобутил)фенокси]пиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[5-нитро-6-(4-пропионилфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[5-нитро-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-илфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-{6-[4-(2-гидроксиэтил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;

{4-[6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил} фенилметанона;
 метилового эфира 3-{4-[6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}-3-
 оксопропионовой кислоты;
 2-[6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]-5-этансульфонилфениламина;
 4-(4-циклопентилфенокси)-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидина;
 этилового эфира 1-[6-(2,6-дихлор-4-метансульфонилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-
 4-карбоновой кислоты;
 этилового эфира 1-{6-[4-(4-хлорбензоил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-
 карбоновой кислоты;
 этилового эфира 1-{6-[4-(4-гидроксибензоил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил} пиперидин-4-
 карбоновой кислоты;
 этилового эфира 1-[6-(4-цианометилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой
 кислоты;
 4-(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидина;
 4-(4-бромпиперидин-1-ил)-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидина;
 4-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-
 ил)пиримидина;
 амида 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-
 карбоновой кислоты;
 этилового эфира 1-[5-нитро-6-(2-оксо-2Н-хромен-6-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-
 карбоновой кислоты;
 этилового эфира 1-[5-нитро-6-(2-оксобензо[1,3]оксатиол-6-илокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-
 карбоновой кислоты;
 этилового эфира 1-{5-амино-6-[4-(3-оксобутил)фенокси]пиримидин-4-ил} пиперидин-4-карбоновой
 кислоты;
 этилового эфира 1-[6-[4-(3-оксобутил)фенокси]-5-(2,2,2-трифторацетиламино)пиримидин-4-
 ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этилового эфира 1-{5-амино-6-[4-(гидроксифенилметил)фенокси]пиримидин-4-ил} пиперидин-4-
 карбоновой кислоты;
 этилового эфира 1-[6-(2-бензоил-5-метоксифенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-
 карбоновой кислоты;
 этилового эфира 1-[6-(6-хлорпиперидин-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой
 кислоты;
 этилового эфира 1-[6-(бензо[1,3]диоксол-5-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-
 карбоновой кислоты;
 этилового эфира 1-[6-(4-бензилоксифенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой ки-
 слоты;
 этилового эфира 1-[6-(3-морфолин-4-илфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой
 кислоты;
 этилового эфира 1-[5-нитро-6-(4-трифторметилсульфанилфенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-
 карбоновой кислоты;
 этилового эфира 1-[5-нитро-6-(4-трифторметоксифенокси)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-
 карбоновой кислоты;
 этилового эфира 1-[6-(4-бензоилфенокси)-5-(2,2,2-трифторацетиламино)пиримидин-4-
 ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 {4-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фенил} фенилметанона;
 {4-метокси-2-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фенил} фенилметанона;
 4-{4-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фенил} бутан-2-он;
 5-нитро-4-(4-пропилпиперидин-1-ил)-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-илфенокси)пиримидина;
 метилового эфира 3-{4-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фенил}-3-
 оксопропионовой кислоты;
 5-этансульфонил-2-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фениламина;
 2-{1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-
 ил} этанола;
 3-{1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-
 ил} пропионовой кислоты;
 4-[4-(4-метилбензил)пиперидин-1-ил]-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-
 нитропиримидина;
 4-(3-метансульфонилпирролидин-1-ил)-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-
 нитропиримидина;
 4-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-[4-(2-трифторметилфенокси)-
 пиперидин-1-ил]пиримидина;

4-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидина;
этилового эфира 4'-(4-бензоилфенокси)-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-карбоновой кислоты;
этилового эфира 3'-нитро-4'-[4-(3-оксобутил)фенокси]-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-карбоновой кислоты;
этилового эфира 4'-[4-(2-метоксикарбониллацетил)фенокси]-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-карбоновой кислоты;
этилового эфира 4'-(2-амино-4-этансульфонилфенокси)-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-карбоновой кислоты;
этилового эфира 4'-(4-имидазол-1-илфенокси)-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-карбоновой кислоты;
4-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-(4-трифторметилпиперидин-1-ил)пиримидина;
4-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитро-6-(4-фенилсульфанилпиперидин-1-ил)пиримидина;
этилового эфира 1-[6-(3-этинилфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
этилового эфира 1-[6-(4-хлор-2-фторфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
этилового эфира 1-[6-(2,4-дифторфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
этилового эфира 1-[6-(4-бром-2-фторфенокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
4-(3-этинилфенокси)-5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидина;
4-(4-хлор-2-фторфенокси)-5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидина;
4-(2,4-дифторфенокси)-5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидина;
4-(4-бром-2-фторфенокси)-5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидина;
этилового эфира 3'-нитро-2'-[4-(3-оксобутил)фенокси]-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-4-карбоновой кислоты;
4-[4-(3'-нитро-4-пропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-2'-илокси)фенил]бутан-2-она;
этилового эфира 2'-(4-бензоилфенокси)-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-4-карбоновой кислоты;
4-(4-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-илокси}фенил)бутан-2-она;
[4-(3'-нитро-4-пропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-2'-илокси)фенил]фенилметанона;
4-(4-{5-нитро-6-[4-(2-трифторметилфенокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-илокси}фенил)бутан-2-она;
4-(4-{6-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-илокси}фенил)бутан-2-она;
(4-{6-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-илокси}фенил)фенилметанона;
этилового эфира 1-{6-[4-(4-фторбензоил)фенокси]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;
(4-фторфенил)-{4-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фенил}метанона;
4-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидина;
4-(4-метоксиметилпиперидин-1-ил)-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидина;
4-{4-[6-(4-метоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}бутан-2-она;
4-[4-(2-метоксиэтил)пиперидин-1-ил]-6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидина;
4-{4-[6-(4-этоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}бутан-2-она;
4-(2,4-дифторфенокси)-5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидина;
(4-метокси-2-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-илокси}фенил)фенилметанона;
4-(2,4-дифторфенокси)-6-(4-этоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидина;
4-{4-[6-(4-циклопропилметоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}бутан-2-она;
4-{4-[5-нитро-6-(4-пропоксиметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-илокси]фенил}бутан-2-она;
1-{4-[6-(4-метоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}этанона;
4-{4-[2-нитро-3-(4-пропилпиперидин-1-ил)фенокси]фенил}бутан-2-она;

1-{4-[2-нитро-3-(4-пропилпиперидин-1-ил)феноксифенил]этанона;
 {4-[2-нитро-3-(4-пропилпиперидин-1-ил)феноксифенил]фенилметанона;
 метилового эфира 3-{4-[2-нитро-3-(4-пропилпиперидин-1-ил)феноксифенил]-3-оксопропионовой
 кислоты;
 4-{4-[6-(4-бутоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}бутан-2-она;
 4-{4-[6-(4-изобутоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}бутан-2-она;
 (4-фторфенил)-[4-(3'-нитро-4-пропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4'-илокси)фенил]-
 метанона;
 4-[4-(3'-нитро-4-пропил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4'-илокси)фенил]бутан-2-она;
 3'-нитро-4-пропил-4'-(4-[1,2,4]триазол-1-илфеноксифенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинила;
 этилового эфира 1-{2-нитро-3-[4-(3-оксобутил)феноксифенил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этилового эфира 1-[3-(4-бензоилфеноксифенил)-2-нитрофенил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 {4-[6-(4-этоксипиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-илокси]фенил}-(4-фторфенил)метанона;
 1-[6-(2-метил-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-илокси)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ола;
 этилового эфира 1-[6-(4-ацетилфеноксифенил)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кисло-
 ты;
 (1-{6-[4-(4-фторбензоил)феноксифенил]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-ил)-(4-
 фторфенил)метанона;
 4-(4-{6-[4-(4-фторбензоил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-илокси}фенил)бутан-2-она;
 4-(4-метансульфонилфеноксифенил)-5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидина;
 4-(4-метансульфонилфеноксифенил)-5-нитро-6-[4-(пиридин-4-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидина;
 4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-
 метансульфонилфеноксифенил)пиримидин-5-карбонитрила;
 этиловый эфир 1-[5-нитро-6-(4-трифторметилсульфанилфеноксифенил)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-
 карбоновой кислоты
 5-[1,3]диоксолан-2-ил-4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-
 метансульфонилфеноксифенил)пиримидина;
 4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-
 метансульфонилфеноксифенил)пиримидин-5-карбальдегида;
 5-[1,3]диоксолан-2-ил-4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-
 [1,2,3]тиадиазол-4-илфеноксифенил)пиримидина;
 4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-
 илфеноксифенил)пиримидина-5-карбальдегида;
 [4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-
 илфеноксифенил)пиримидин-5-ил]метанола;
 [4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-
 илфеноксифенил)пиримидин-5-илметил]диметиламина;
 4-(4-метансульфонилфеноксифенил)-5-нитро-6-(4-фенилсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидина;
 4-[4-(3-трет-бутил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(6-метансульфонилпиримидин-3-
 илокси)-5-нитропиримидина;
 4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонилфеноксифенил)-2-
 метилпиримидин-5-карбонитрила;
 1-[4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-
 метансульфонилфеноксифенил)пиримидин-5-ил]-этанона.
 61. Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений, их фармацевтически приемлемых со-
 лей, их сольватов и их гидратов:
 этилового эфира 1-[6-(4-бромфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой ки-
 слоты;
 этилового эфира 1-[5-нитро-6-(4-трифторметилфениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-
 карбоновой кислоты;
 этилового эфира 1-[6-(метилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кисло-
 ты;
 этилового эфира 1-[5-нитро-6-(4-трифторметоксифениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-
 карбоновой кислоты;
 этилового эфира 1-[6-(4-фторфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой ки-
 слоты;
 этилового эфира 1-[6-(3,5-дифторфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой
 кислоты;
 этилового эфира 1-[6-(3,5-дихлорфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой
 кислоты;
 этилового эфира 1-[6-(бензо[1,3]диоксол-5-иламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-
 карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(2-бром-4-трифторметоксифениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(2-фторфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(3-фторфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-{6-[(2-фторфенил)метиламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(этилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-{6-[(4-хлорфенил)метиламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]диоксепин-7-иламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-{6-[4-(морфолин-4-сульфонил)фениламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-4-иламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-5-иламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]диоксепин-7-ил)-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амина;

(3-фторфенил)-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амина;

(3-метоксифенил)-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амина;

этилового эфира 1-{6-[(3-фторфенил)метиламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(4-бензоилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-{6-[4-(1,1-диоксо-1λ⁶-тиоморфолин-4-илметил)фениламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(4-метансульфонилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(4-диметилсульфамоилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(3-метоксифениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(2-метоксифениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(3,5-бис-трифторметилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(2,5-диметоксифениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(4-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-иламино}фенил)фенилметанона;

(4-{5-нитро-6-[4-(2-трифторметилфеноксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-иламино}фенил)фенилметанона;

этилового эфира 1-[6-(4-цианофениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(3,5-диметоксифениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(4-втор-бутилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(4-гептилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 2'-(4-бензоилфениламино)-3'-нитро-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,4']бипиридинил-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[5-нитро-6-(3,4,5-триметоксифениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[5-нитро-6-(4-пентилфениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-{6-[4-(3-карбокиспропил)фениламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-{6-[4-(цианофенилметил)фениламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[6-(4-циклогексилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[5-нитро-6-(4-[1,2,4]триазол-1-илфениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[5-нитро-6-(4-трифторметансульфонилфениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

этилового эфира 1-[5-нитро-6-(4-[1,2,3]тиадиазол-4-илфениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

[6-(4-этоксиметилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-ил]-(4-метансульфонилфенил)амина;

[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенил)амина;

{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенил)амина;

(2-фторфенил)-{6-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}амина;

(4-метансульфонилфенил)-{6-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}амина;

{6-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенил)амина;

этилового эфира 1-{5-нитро-6-[4-(4-трифторметилфенокси)фениламино]пиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;

{6-[4-(3-этил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(2-фторфенил)амина;

{6-[4-(2-метоксифенилсульфанил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенил)амина;

(4-метансульфонилфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амина;

(3-метоксифенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амина;

бензо[1,3]диоксол-5-ил-[5-нитро-6-(4-пропилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амина;

(4-фторфенил)-{1-[5-нитро-6-(4-[1,2,4]триазол-1-илфениламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}метанона;

[5-нитро-6-(4-фенилсульфанилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенил)амина;

(4-фторфенил)-{1-[6-(2-фторфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}метанона;

этилового эфира 1-[6-(2-метил-5-фенил-2Н-пиразол-3-иламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(4-метансульфонилфенил)-[5-нитро-6-(4-фенилсульфанилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амина;

(4-метансульфонилфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амина;

{6-[4-(4-фторфенокси)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амин;

(4-метансульфонилфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-4-илокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амина;

(4-метансульфонилфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амина;

(4-метансульфонилфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-4-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амина;

(4-метансульфонилфенил)-{6-[4-(4-метоксифенилсульфанил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}амина;

[6-(4-бензолсульфонилпиперидин-1-ил)-5-нитропиримидин-4-ил]-(4-метансульфонилфенил)амина;

(2-фторфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амина;

(2-метоксифенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амина;

{6-[4-(3-этил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амина;

(4-метансульфонилфенил)-[5-нитро-6-(4-пиридин-2-илметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил]амина;

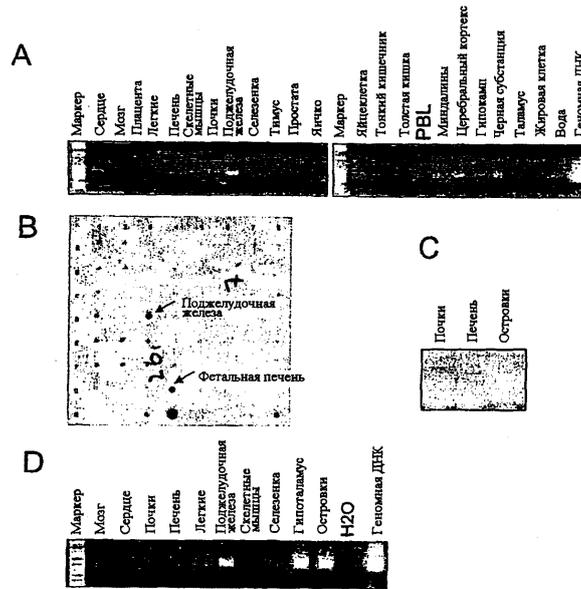
4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метилсульфанилфениламино)пиримидин-5-карбонитрил;

этилового эфира 1-{6-[4-(4,5-дихлоримидазол-1-ил)фениламино]-5-нитропиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;

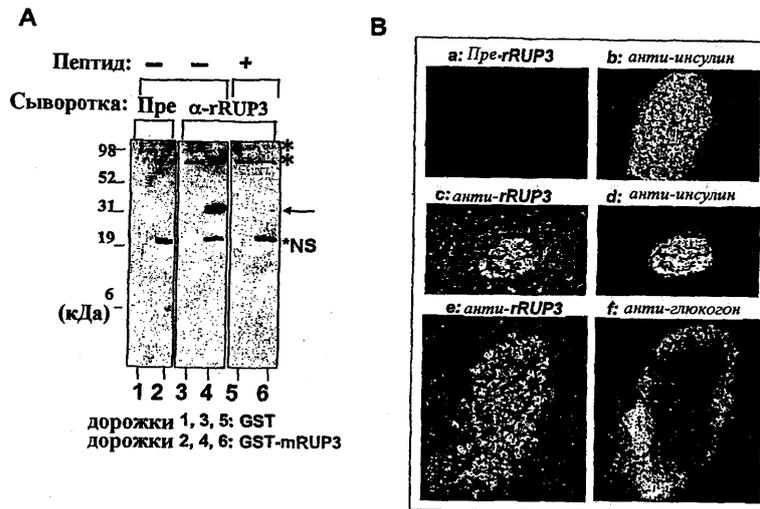
бензо[1,3]диоксол-5-ил-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амина;

(4-фторфенил)-{1-[6-(2-фторфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}метанона;
 {1-[6-(бензо[1,3]диоксол-5-иламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}-(4-фторфенил)метанона;
 (2,3-дифторфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амина;
 (2,4-дифторфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амина;
 (2,5-дифторфенил)-{5-нитро-6-[4-(пиридин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амина;
 этилового эфира 1-[6-(4-бензолсульфонилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этилового эфира 1-[5-нитро-6-(2-трифторметил-3Н-бензоимидазол-5-иламино)пиримидин-4-ил]пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 этилового эфира 1-{5-нитро-6-[3-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фениламино]пиримидин-4-ил}пиперидин-4-карбоновой кислоты;
 {6-[4-(4-йодфенокси)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амина;
 (2-фтор-4-метансульфонилфенил)-{6-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}амина;
 {6-[4-(3-этил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)амина;
 (4-метансульфонилфенил)-{5-нитро-6-[4-(3-пропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амина;
 {6-[4-(3-циклопропилметил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амина;
 {6-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амин;
 {6-[4-(3-циклопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амина;
 4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метилсульфанилфениламино)пиримидин-5-карбонитрил;
 4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфинилфениламино)пиримидин-5-карбонитрила;
 (4-метансульфонилфенил)-{5-нитро-6-[4-(4-трифторметоксифенокси)пиперидин-1-ил]пиримидин-4-ил}амина;
 4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонилфениламино)пиримидин-5-карбонитрила;
 1-{1-[6-(2-фтор-4-метансульфонилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}гексан-1-она;
 1-{1-[6-(4-метансульфонилфениламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперидин-4-ил}гексан-1-она;
 {6-[4-(3-трет-бутил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)амина;
 {6-[4-(3-трет-бутил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амина;
 [6-(4-бензофуран-2-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(4-метансульфонилфенил)амина;
 4-(3-фтор-4-метансульфонилфениламино)-6-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-5-карбонитрила;
 {6-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(5-метансульфонилпиридин-2-ил)амина;
 (3-фтор-4-метансульфонилфенил)-{6-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}амина;
 {6-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-5-нитропиримидин-4-ил}-(6-метансульфонилпиридин-3-ил)амина;
 4-(2,3-дифторфениламино)-6-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-5-карбонитрила;
 4-(2,5-дифторфениламино)-6-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]пиримидин-5-карбонитрила;
 4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метилсульфанилфениламино)-пиримидин-5-карбонитрила;
 4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонилфениламино)-пиримидин-5-карбонитрила;
 4-(4-гексаноилпиперидин-1-ил)-6-(6-метилсульфанилпиридин-3-иламино)пиримидин-5-карбонитрила;

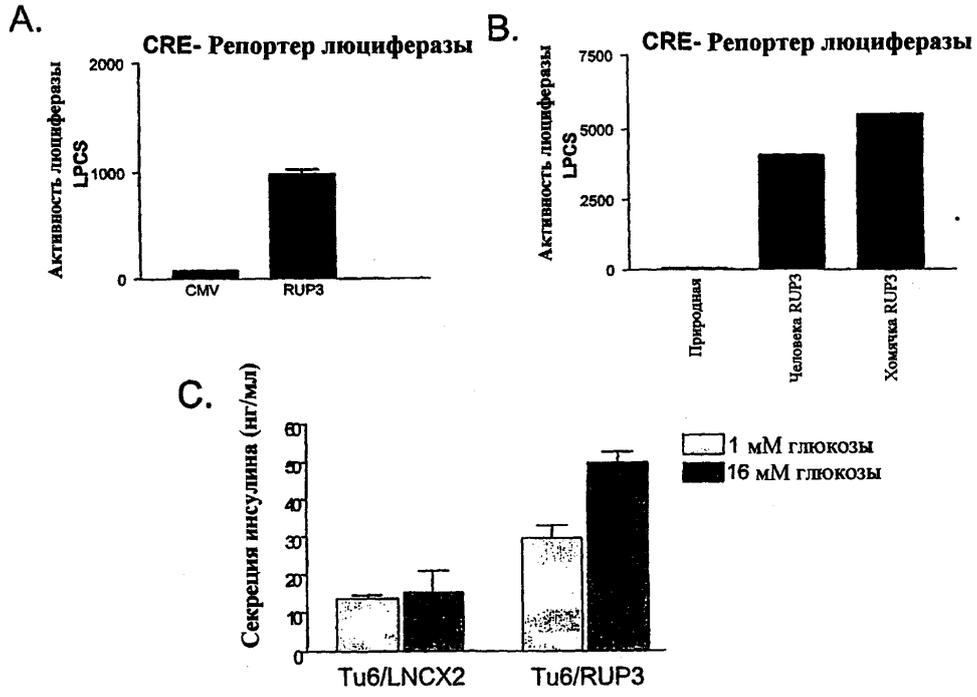
- 4-(4-гексаноилпиперидин-1-ил)-6-(6-метансульфонилпиримидин-3-иламино)пиримидин-5-карбонитрила;
- 4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(6-метилсульфанилпиримидин-3-иламино)пиримидин-5-карбонитрила;
- 4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(6-метансульфонилпиримидин-3-иламино)пиримидин-5-карбонитрила;
- 1-[4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метансульфонилфениламино)-пиримидин-5-ил]этанона;
- 1-[4-[4-(3-изопропил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-ил]-6-(6-метансульфонилпиримидин-3-иламино)пиримидин-5-ил]этанона.
62. Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений, их фармацевтически приемлемых солей, их сольватов и их гидратов:
- 5-нитро-4-(5-фенил-[1,3,4]оксадиазол-2-илсульфанил)-6-[4-(пиримидин-2-илсульфанил)пиперидин-1-ил]пиримидин.
63. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения нарушения метаболизма у человека или животного, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-62 и фармацевтически приемлемый носитель.
64. Применение соединения по любому из пп.1-62 для использования при профилактике или терапевтическом лечении расстройства метаболизма человека или животного.
65. Применение соединения по п.64, где расстройство метаболизма представляет собой диабет типа I, диабет типа II, нарушенную толерантность к глюкозе, нечувствительность к инсулину, гипергликемию, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, дислипидемию, синдром X или метаболический синдром.
66. Применение соединения по п.64, где расстройство метаболизма представляет собой диабет типа II.
67. Применение композиции по п.63 для использования при профилактике или терапевтическом лечении расстройства метаболизма человека или животного.
68. Применение по п.67, где расстройство метаболизма представляет собой диабет типа I, диабет типа II, нарушенную толерантность к глюкозе, нечувствительность к инсулину, гипергликемию, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, дислипидемию, синдром X или метаболический синдром.
69. Применение по п.67, где расстройство метаболизма представляет собой диабет типа II.
70. Применение соединения по любому из пп.1-62 для использования при контроле или уменьшении набора массы у пациента.
71. Применение фармацевтической композиции по п.63 для использования при контроле или уменьшении набора массы у пациента.
72. Применение соединения по любому из пп.1-62 для получения лекарственного средства для использования при профилактике или лечении расстройства метаболизма человека или животного.
73. Применение по п.72, где расстройство метаболизма представляет собой диабет типа I, диабет типа II, нарушенную толерантность к глюкозе, нечувствительность к инсулину, гипергликемию, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, дислипидемию, синдром X или метаболический синдром.
74. Применение по п.72, где расстройство метаболизма представляет собой диабет типа II.
75. Применение соединения по любому из пп.1-62 для получения лекарственного средства для использования при контроле или уменьшении набора массы у пациента.



Фиг. 1

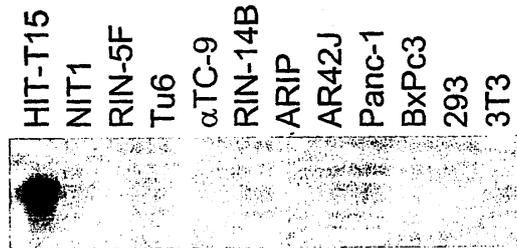


Фиг. 2



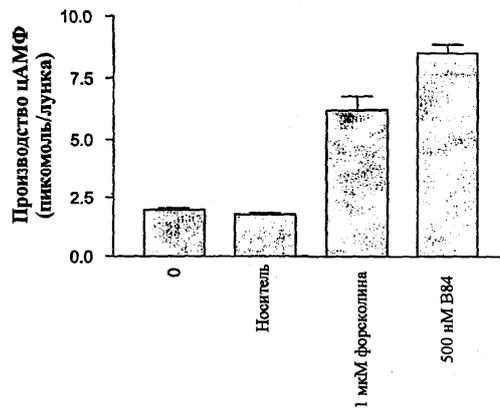
Фиг. 3

RUP3 RNA Блот



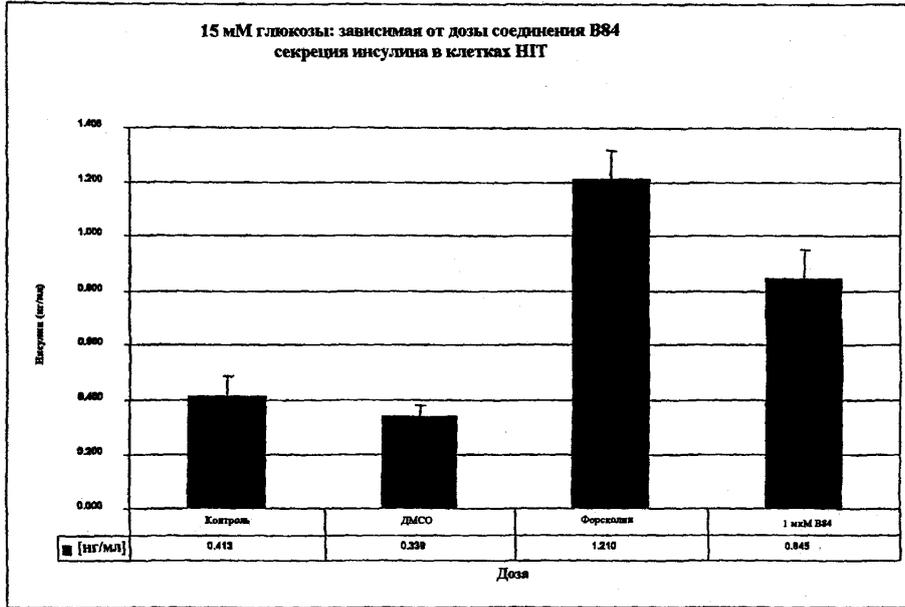
Фиг. 4А

Агонист RUP3 В84 стимулирует производство цАМФ в клетках HIT-T15



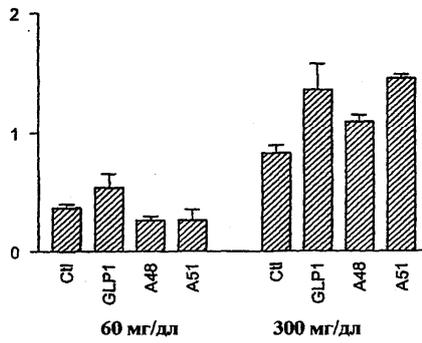
Фиг. 4В

**Агонист RUP3 стимулирует производство
инсулина в клетках HIT-T15**



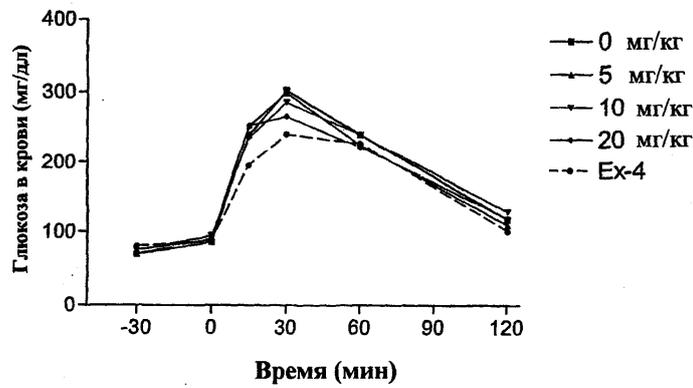
Фиг. 4С

**Агонисты RUP3 стимулируют секрецию инсулина
в островках крыс**



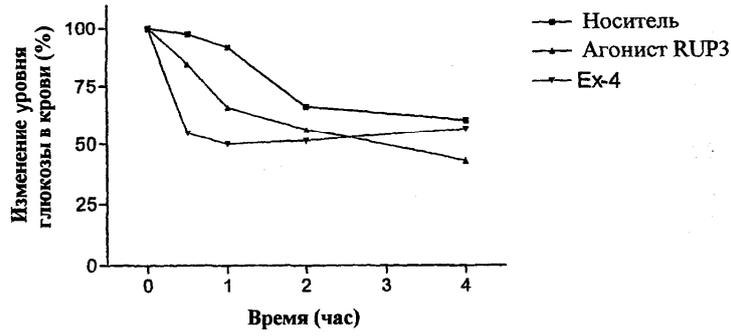
Фиг. 4D

**Воздействие агониста RUP3 на реакцию
глюкозы при o-GTT**

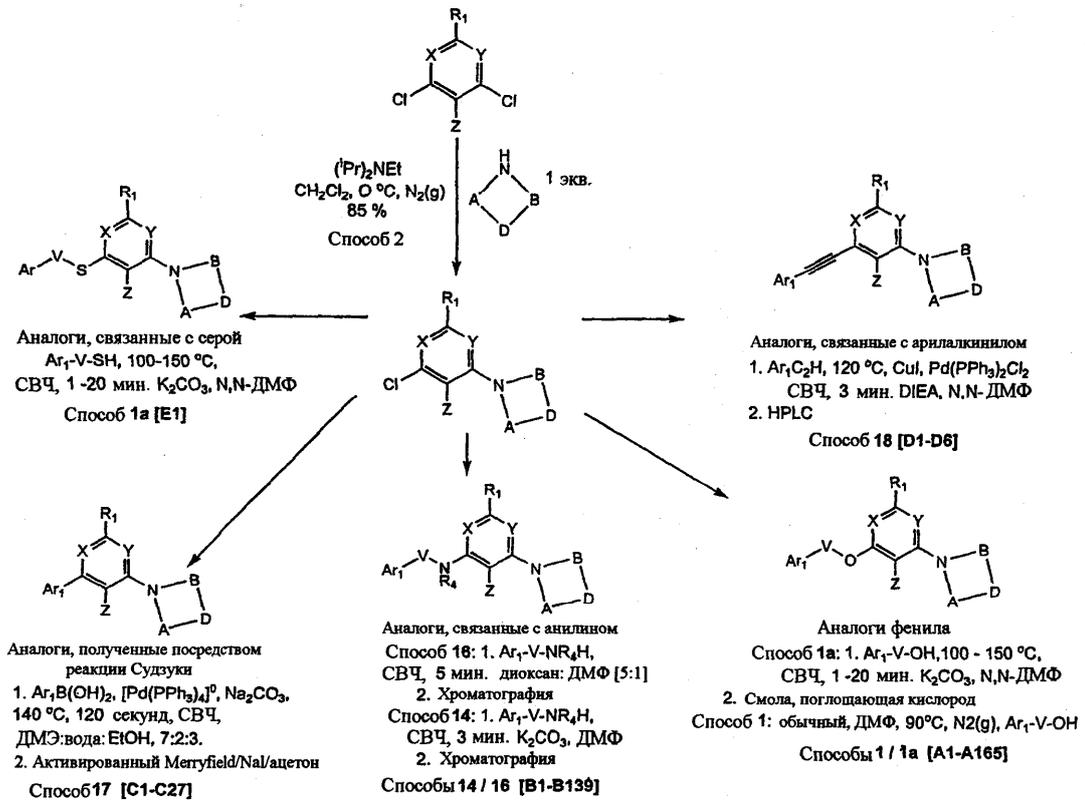


Фиг. 5А

Уменьшение уровня глюкозы в крови
в ответ на агонист RUP3 у db мышей



Фиг. 5B



Фиг. 6

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Arena Pharmaceuticals, Inc.

Jones, Robert M.

Semple, Graeme

Fioravanti, Beatriz

Pereira, Guilherme

Calderon, Imelda

Uy, Jane

Choi, Jin Sun Karoline

Xiong, Yifeng

Dave, Vibha

<120> 1,2,3-ТРИЗАМЕЩЕННЫЕ АРИЛЬНЫЕ И ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ
ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ МЕТАБОЛИЗМА,
И ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫХ
С НИМ

<130> 34.W01

<160> 6

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1

<211> 1191

<212> ДНК

<213> Homo sapien

<400> 1

atgtaccat acgacgtccc agactacgct ggaagcttg aatcatctt ctcattgga 60
gtgatcctg ctgtcctgg ccctctatc attgctact acacactagt ggctgtggc 120
gtgctgctgt tgaccaca gaatgatgg gtcagtctt gctcacctt gaatctggc 180
gtggctgaca ccttgattg tgtggccatc tctggcctac tcacagacca gctctccagc 240
cctctcggc ccacacagaa gacctgtgc agcctcggga tggcattgt cacttctcc 300
gcagctgct ctgtctcac ggtcatgctg atcaccttg acaggtacct tgccatcaag 360
cagccctcc gctactgaa gatcatgagt gggctcgtg ccggggcctg cattgccggg 420
ctgtggttag tgtctacct cattggctt cctccactg gaatcccat gttccagcag 480
actgcctaca aagggcagtg cagctcttt gctgtattc acctcactt cgtctgacc 540
ctctctcgg ttgctctt cccagccatg ctctctttg tcttctta ctgcgacatg 600
ctcaagattg cctccatgca cagccagcag atcgaaaga tggaacatgc aggagccatg 660
gctggagggt atcgatccc acggactccc agcgacttca aagctctccg tactgtgtct 720
gttctcattg ggagcttgc tctatctgg accccttcc ttactctgg cattgtcag 780
gtggcctgcc aggagtgtca cctctaccta gtgctggaac ggtacctgtg gctgctogge 840
gtggcaact ccctgtcaa cccactcatc tatgcctatt ggcagaagga ggtgcgactg 900
cagctctacc acatggcctt aggagtgaag aagggtctca cctcattct cctcttctc 960
tcggccagga attgtgccc agagaggccc agggaaagt cctgtcatc cgtcactatc 1020

tccagctcag agtttgatgg cgaattcggg tccaaggcca attctgcaga tatccagcac 1080
 agtggcggcc gctcgagtct agagggcccg cggttcgaag gtaagcctat ccctaaccct 1140
 ctcctcggtc tcgattctac gcgtaccggg catcatcacc atcaccattg a 1191

<210> 2
 <211> 396
 <212> PRT
 <213> Homo sapien

<400> 2

Met Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Gly Ser Leu Glu Ser Ser
 1 5 10 15

Phe Ser Phe Gly Val Ile Leu Ala Val Leu Ala Ser Leu Ile Ile Ala
 20 25 30

Thr Asn Thr Leu Val Ala Val Ala Val Leu Leu Leu Ile His Lys Asn
 35 40 45

Asp Gly Val Ser Leu Cys Phe Thr Leu Asn Leu Ala Val Ala Asp Thr
 50 55 60

Leu Ile Gly Val Ala Ile Ser Gly Leu Leu Thr Asp Gln Leu Ser Ser
 65 70 75 80

Pro Ser Arg Pro Thr Gln Lys Thr Leu Cys Ser Leu Arg Met Ala Phe
 85 90 95

Val Thr Ser Ser Ala Ala Ala Ser Val Leu Thr Val Met Leu Ile Thr
 100 105 110

Phe Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Lys Gln Pro Phe Arg Tyr Leu Lys Ile
 115 120 125

Met Ser Gly Phe Val Ala Gly Ala Cys Ile Ala Gly Leu Trp Leu Val
 130 135 140

Ser Tyr Leu Ile Gly Phe Leu Pro Leu Gly Ile Pro Met Phe Gln Gln
 145 150 155 160

Thr Ala Tyr Lys Gly Gln Cys Ser Phe Phe Ala Val Phe His Pro His
 165 170 175

Phe Val Leu Thr Leu Ser Cys Val Gly Phe Phe Pro Ala Met Leu Leu
 180 185 190

Phe Val Phe Phe Tyr Cys Asp Met Leu Lys Ile Ala Ser Met His Ser

195 200 205

Gln Gln Ile Arg Lys Met Glu His Ala Gly Ala Met Ala Gly Gly Tyr
 210 215 220

Arg Ser Pro Arg Thr Pro Ser Asp Phe Lys Ala Leu Arg Thr Val Ser
 225 230 235 240

Val Leu Ile Gly Ser Phe Ala Leu Ser Trp Thr Pro Phe Leu Ile Thr
 245 250 255

Gly Ile Val Gln Val Ala Cys Gln Glu Cys His Leu Tyr Leu Val Leu
 260 265 270

Glu Arg Tyr Leu Trp Leu Leu Gly Val Gly Asn Ser Leu Leu Asn Pro
 275 280 285

Leu Ile Tyr Ala Tyr Trp Gln Lys Glu Val Arg Leu Gln Leu Tyr His
 290 295 300

Met Ala Leu Gly Val Lys Lys Val Leu Thr Ser Phe Leu Leu Phe Leu
 305 310 315 320

Ser Ala Arg Asn Cys Gly Pro Glu Arg Pro Arg Glu Ser Ser Cys His
 325 330 335

Ile Val Thr Ile Ser Ser Ser Glu Phe Asp Gly Glu Phe Gly Ser Lys
 340 345 350

Gly Asn Ser Ala Asp Ile Gln His Ser Gly Gly Arg Ser Ser Leu Glu
 355 360 365

Gly Pro Arg Phe Glu Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu
 370 375 380

Asp Ser Thr Arg Thr Gly His His His His His His
 385 390 395

<210> 3

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

<223> Homo sapien Праймер

<400> 3

cattgccggg ctgtggttag tgtc

24

<210> 4
<211> 24
<212> ДНК
<213> Искусственная

<220>
<223> Homo sapien Праймер

<400> 4
ggcatagatg agtgggttga gcag 24

<210> 5
<211> 22
<212> ДНК
<213> Искусственная

<220>
<223> Rat Праймер

<400> 5
catgggcct gcacctctt tg 22

<210> 6
<211> 24
<212> ДНК
<213> Искусственная

<220>
<223> Rat Праймер

<400> 6
gctccgatg gctgatgata gtga 24

