

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 015890

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2011.12.30

(21) Номер заявки
200800047

(22) Дата подачи заявки
2006.06.13

(51) Int. Cl. C07D 239/42 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

(31) 60/690,267; 60/798,596

(32) 2005.06.14; 2006.05.08

(33) US

(43) 2008.08.29

(86) PCT/US2006/022975

(87) WO 2006/138304 2006.12.28

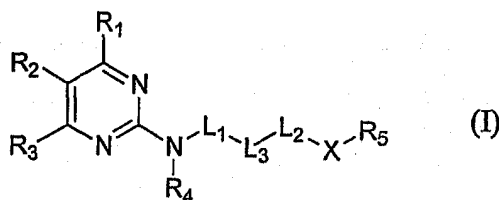
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТАЙДЖЕН БАЙОТЕКНОЛОДЖИ
КО. ЛТД. (TW)

(72) Изобретатель:
Ен Чи-Фэн, Ху Чэн-Кун, Чоу Мин-
Чэнь, Тсэнь Чэнь-Тсо, У Чизнь-Хуан,
Хуан Ин-Хуэй (TW), Чэнь Шу-Цзэн,
Кинг Чи-Син Ричард (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-01/47897
WO-A1-2001/047897
WO-A2-1998/024782
RU-A-98123001
RU-A-2001133458

(57) Настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительных или иммунопатологических заболеваний, болезней роста или дегенеративных заболеваний или поврежденных тканей. Способ включает введение субъекту, который нуждается в лечении, эффективного количества одного или нескольких соединений формулы (I). Каждая изменяемая группа в представленной формуле определена в описании.



015890 B1

015890 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В соответствии с 35 USC § 119(e), настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 60/690267, поданной 14 июня 2005 г., и предварительной заявке США № 60/798596, поданной 8 мая 2006 г., содержание которых включено в настоящую заявку путем ссылки.

Уровень техники

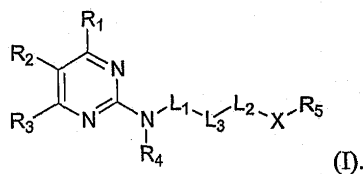
Хемокины представляют собой семейство цитокинов, которые регулируют адгезию и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов при иммунной или воспалительной реакции (Mackay C.R., *Nat. Immunol.*, (2001) 2:95; Olson et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, (2002) 283:R7). Хемокины также регулируют направленную миграцию и хоминг Т-клеток и В-клеток и вносят вклад в развитие системы лимфоцитобразования и кроветворной системы. (Ajebo et al., *Biochem. Pharmacol.*, (2002) 63:1191). Идентифицировано приблизительно 50 хемокинов человека. Их можно разделить на 4 подсемейства, т.е. CXС, CXЗС, СС, и С хемокины, исходя из положений консервативных цистеиновых остатков на N-конце (Onuffer et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, (2002) 23:459). Биологические функции хемокинов опосредованы их связыванием и активацией сопряженных с G-белком рецепторов (GPCR) на поверхности клеток. Возьмем, например, рецептор CXCR4, он может быть активирован стромальным фактором роста-1 или SDF-1, членом семейства CXС хемокинов.

Первоначально SDF-1 был клонирован из линий стромальных клеток костного мозга, и показано, что он действует в качестве фактора роста для В-клеток-предшественников (Nishikawa et al., *Eur. J. Immunol.*, (1988) 18:1767). SDF-1 также включает колонизацию кроветворных клеток-предшественников костного мозга при эмбриогенезе (Bleul et al., *J. Exp. Med.*, (1996) 184:1101). Физиологическая функция SDF-1 опосредована рецептором CXCR4. Мыши, у которых отсутствует SDF-1 или CXCR4 рецептор, показывают летальную аномалию при миелопозе костного мозга, лимфопозе В-клеток и при развитии мозжечка. (Nagasawa et al., *Nature*, (1996) 382:635; Ma et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1998) 95:9448; Zou et al., *Nature* (1998) 393:595; Lu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* (2002) 99:7090). Рецептор CXCR4 широко экспрессируется в ряде тканей, особенно в иммунной и центральной нервной системах и описан в качестве главного ко-рецептора для HIV-1/2 на Т-лимфоцитах. Хотя первоначальный интерес к антагонизму CXCR4 был сосредоточен на его потенциальном применении в лечении СПИД (Bleul et al., *Nature* (1996) 382:829), в настоящее время становится понятно, что рецептор CXCR4 и SDF-1 участвуют также в других патологических состояниях, таких как ревматоидный артрит, астма и метастазы опухолей. (Buckley et al., *J. Immunol.*, (2000) 165:3423). Обнаружено также, что рецептор CXCR4 и SDF-1 широко экспрессируются во многих тканях во время эмбрионального развития. Кроме того, показано на нескольких моделях повреждения тканей, что путь CXCR4/SDF-1 решающим образом участвует в регенерации тканей. Конкретно, обнаружено, что уровень SDF-1 повышен в месте повреждения и CXCR4-положительные клетки активно участвуют в процессе регенерации тканей.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение базируется на обнаружении того, что некоторые производные пиримидина являются эффективными в лечении воспалительных и иммунопатологических заболеваний (например, ретинопатии), болезней роста или дегенеративных заболеваний или повреждений тканей посредством их связывания с хемокиновыми рецепторами (например, рецепторами CXCR3 или CXCR4). Кроме того, указанные соединения при использовании в комбинации с фактором роста G-CSF показали синергетические эффекты в стволовых клетках и мобилизацию эндотелиальных клеток-предшественников.

Один объект настоящего изобретения относится к производным пиримидина формулы (I) и их соли:



В представленной формуле X представляет собой -N(R_a)-;

L₁ представляет собой C₁-C₁₀ алкилен или -C(O)-;

L₂ отсутствует или представляет собой C₁-C₁₀алкилен;

L₃ представляет собой C₃-C₂₀циклоалкил;

каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо представляет собой H, C₁-C₁₀алкил, C₃-C₂₀циклоалкил, C₃-C₂₀гетероциклоалкил, арил, гетероарил, галоген, CN, OR_c, COOR_c, OC(O)R_c, C(O)R_c, C(O)NR_cR_d или NR_cR_d;


R₄ представляет собой H; и

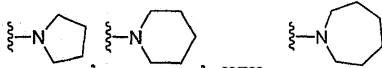
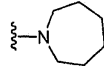
R₅ представляет собой C₃-C₂₀циклоалкил, C₃-C₂₀гетероциклоалкил, арил, гетероарил или C₁-C₁₀алкил, замещенный C₃-C₂₀циклоалкилом, C₃-C₂₀ гетероциклоалкилом или N(R_eR_f);

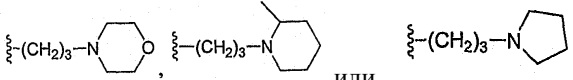
где каждый из R_a, R_b, R_c, R_d, R_e и R_f независимо представляет собой H, C₁-C₁₀алкил, C₃-C₂₀циклоалкил, C₃-C₂₀гетероциклоалкил, арил, гетероарил, или -C(O)R, причем R представляет собой H, C₁-C₁₀алкил, C₃-C₂₀циклоалкил, C₃-C₂₀гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

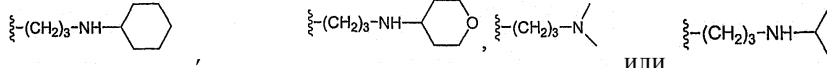
или его соль.

Согласно формуле (I), подкласс производных пиримидина, описанных выше, представляет собой производные (соединения), в которых X может представлять собой $-N(R_a)-$, L_1 может представлять собой C_1-C_{10} алкилен или $-C(O)-$, и L_2 может представлять собой C_1-C_{10} алкилен, и L_3 может представлять собой C_3-C_{20} циклоалкил. В упомянутых соединениях R_5 может представлять собой C_3-C_{20} циклоалкил (напри-

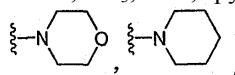
мер , C_3-C_{20} гетероциклоалкил; R_b может представлять собой C_1-C_{10} алкил; и R_1 может представ-

лять собой C_3-C_{20} гетероциклоалкил (например, , или ). В вышеупомянутых соединениях R_5 может быть C_1-C_{10} алкилом, замещенным C_3-C_{20} гетероциклоалкилом (например,

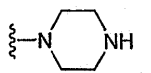
, или C_1-C_{10} алкилом, замещенным $N(R_cR_f)$ (например,

). R_3 может представлять собой H, C_1-C_{10} алкил, OR_c , NR_cR_d или C_3-C_{20} гетероциклоалкил, замещенный C_1-C_{10} алкилом, который необязательно замещенный $PO(OR')_2$, OSO_3R' или $COOR'$, C_3-C_{20} циклоалкилом, C_3-C_{20} гетероциклоалкилом, арилом, группами OR' , $C(O)R'$, $COOR'$, $C(O)N(R''R''')$, SO_2R' или $C(S)N(R''R''')$, в которых каждый из R' и R'' независимо представляет собой H, C_1-C_{10} алкил, C_3-C_{20} циклоалкил, C_3-C_{20} гетероциклоалкил, арил или гетероарил.

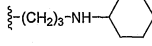
Например, R_3 может представлять собой H, CH_3 , OPh , группы



необязательно замещенные OH, группу



необязательно замещенную C_1-C_{10} алкилом, C_3-C_{20} циклоалкилом, C_3-C_{20} гетероциклоалкилом, арилом, OH, $C(O)R'$, $COOR'$, $C(O)N(R''R''')$, SO_2R' , $C(S)N(R''R''')$, OSO_3R' , $PO(OR')_2$ или $NH(R')$, замещенными OH или $NHC(O)R''$. В качестве еще одного примера в некоторых производных пиримидина L_3 может представлять собой C_3-C_{20} циклоалкил (например, циклогексилен). В упомянутых соединениях R_5 может

представлять собой C_1-C_{10} алкил, замещенный $N(R_cR_f)$ (например, ) и R_3 может представлять собой C_3-C_{20} гетероциклоалкил, замещенный C_1-C_{10} алкилом, C_3-C_{20} циклоалкилом, C_3-C_{20} гетероциклоалкилом, арилом, группами OR' , $C(O)R'$, $COOR'$, $C(O)N(R''R''')$, SO_2R' или $C(S)N(R''R''')$, в которых каждый из R' и R'' независимо представляет собой H, C_1-C_{10} алкил, C_3-C_{20} циклоалкил, C_3-C_{20} гетероциклоалкил, арил или гетероарил.

Термин "алкил" относится к насыщенной или ненасыщенной, линейной или разветвленной углеводородной группе, такой как $-CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$ или разветвленная $-C_3H_7$. Термин "алкилен" относится к двухвалентной насыщенной или ненасыщенной линейной или разветвленной углеводородной группе, такой как $-CH_2-$ или $-CH=CH-$. Термин "гетероалкилен" относится к алкиленовой группе, содержащей по меньшей мере один гетероатом (например, N, O или S). Термин "циклоалкил" относится к насыщенной или ненасыщенной, неароматической, циклической углеводородной группе, такой как циклогексил или циклогексен-3-ил. Термин "гетероциклоалкил" относится к насыщенной или ненасыщенной, неароматической циклической группе, содержащей по меньшей мере один гетероатом в кольце (например, N, O или S), такой как 4-тетрагидропиранил или 4-пиранил. Термин "арил" относится к углеводородной группе, содержащей одно или несколько ароматических колец. Примеры арильных групп включают фенил (Ph), фенилен, нафтил, нафтилен, пиренил, антрил и фенантрил. Термин "гетероарил" относится к группе, содержащей одно или несколько ароматических колец, которые содержат по меньшей мере один гетероатом (например, N, O или S). Примеры гетероарильных групп включают фурил, фурилен, флуоренил, пирролил, тиенил, оксазолил, имидазолил, тиазолил, пиридил, пиримидинил, хиназолинил, хинолил, изохинолил и индолил.

Упомянутые здесь алкил, алкилен, гетероалкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил включают как замещенные, так и незамещенные группы, если не указано иное. Возможные заместители на циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле и гетероариле включают, но не ограничиваются перечисленными ниже, C_1-C_{10} алкил, C_2-C_{10} алкенил, C_2-C_{10} алкинил, C_3-C_{20} циклоалкил, C_3-C_{20} циклоалкенил, C_3-C_{20} гетероциклоалкил, C_3-C_{20} гетероциклоалкенил, C_1-C_{10} алкокси, арил, арилокси, гетероарил, гетероарилокси, amino, C_1-C_{10} алкиламино, C_1-C_{20} диалкиламино, ариламино, диариламино, гидроксил, галоген, тио, C_1-C_{10} алкилтио, арилтио, C_1-C_{10} алкилсульфонил, арилсульфонил, ациламино, аминоацил, аминотио-

ацил, амидино, гуанидин, уреидо, циано, нитро, ацил, тиоацил, ацилокси, карбоксил и сложноэфирную группу. С другой стороны, возможные заместители на алкиле, алкилене или гетероалкилене включают все из перечисленных заместителей, за исключением C₁-C₁₀алкила, C₂-C₁₀алкенила и C₂-C₁₀алкинила. Циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил могут также быть конденсированы друг с другом.

Еще один объект настоящего изобретения относится к производным пириимидина формулы (I), представленной выше, где

X представляет собой -N(R_a)-;

L₁ представляет собой C₁-C₁₀ алкилен или -C(O)-;

L₂ отсутствует или представляет собой C₁-C₁₀алкилен;

L₃ представляет собой C₃-C₂₀ циклоалкил или отсутствует;

R₁ представляет собой H, C₁-C₁₀алкил, C₃-C₂₀циклоалкил, арил, гетероарил, галоген, CN, OR_c, CO-OR_c, OC(O)R_c, C(O)R_c, C(O)NR_cR_d или NR_cR_d;

каждый из R₂ и R₃ независимо представляет собой H, C₁-C₁₀алкил, C₃-C₂₀циклоалкил, C₃-C₂₀гетероциклоалкил, арил, гетероарил, галоген, CN, OR_e, COOR_e, OC(O)R_e, C(O)R_e, C(O)NR_eR_f или NR_eR_f;


R₄ представляет собой H; и

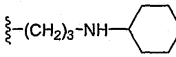
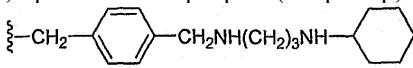
R₅ представляет собой H, C₁-C₁₀алкил, C₃-C₂₀циклоалкил, C₃-C₂₀гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R₄ и R₅ вместе представляют собой C₁-C₁₀алкилен или C₁-C₁₀гетероалкилен;

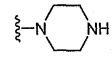
в которых каждый из R_a, R_b, R_c, R_d, R_e и R_f независимо представляет собой H, C₁-C₁₀алкил, C₃-C₂₀циклоалкил, C₃-C₂₀гетероциклоалкил, арил или гетероарил,

или его соль.

Согласно формуле (I) подкласс только что описанных производных пириимидина представляет собой соединения, в которых X представляет собой -N(R_a)-, каждый из L₁ и L₂ независимо представляет собой C₁-C₁₀алкилен, L₃ отсутствует; R₁ представляет собой NR_cR_d; каждый из R₂ и R₃ независимо представляет собой H, C₁-C₁₀алкил, галоген или C₃-C₂₀циклоалкил; и R₄ представляет собой H; R₅ представляет собой H или C₃-C₂₀циклоалкил; или R₄ и R₅ вместе представляют собой C₁-C₁₀алкилен или C₁-

C₁₀гетероалкилен. В указанных соединениях R₅ может представлять собой , или R₄ и R₅ вместе могут представлять собой -CH₂CH₂-; один из R_c и R_d может представлять собой C₁-C₁₀алкил, замещенный арилом или группой N(RR'), в которой каждый из R и R' независимо представляет собой H, C₁-C₁₀ алкил, C₃-C₂₀циклоалкил, C₃-C₂₀гетероциклоалкил, арил или гетероарил (например, один из R_c и R_d, который

представляет собой  или ); R₃ может представлять

собой , замещенный C₁-C₁₀алкилом, который, в свою очередь, замещен C₃-C₂₀гетероциклоалкилом или OR, причем R представляет собой H, C₁-C₁₀алкил, C₃-C₂₀циклоалкил, C₃-C₂₀гетероциклоалкил, арил или гетероарил.

Еще один объект настоящего изобретения относится к способу лечения воспалительного заболевания или иммунопатологического заболевания, болезни роста или дегенеративного заболевания или повреждения тканей. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества одного или нескольких производных пириимидина формулы (I), показанной выше.

Термин "лечение" относится к введению одного или нескольких производных пириимидина субъекту, который страдает вышеописанным заболеванием, симптомом такого заболевания или предрасположенностью к такому заболеванию, с целью получить терапевтический эффект, например, вылечить, облегчить, изменить, оказать действие, ослабить или предотвратить вышеописанное заболевание, его симптом или предрасположенность к нему.

Воспалительное заболевание характеризуется местным или системным, острым или хроническим воспалением. Примеры воспалительных заболеваний включают ретинопатию, воспалительные дерматозы (например, дерматит, экзему, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, крапивницу, некротический васкулит, кожный васкулит, гиперчувствительный васкулит, эозинофильный миозит, полимиозит, дерматомиозит и эозинофильный фасциит), воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона и язвенный колит), гиперчувствительные заболевания легких (например, гиперчувствительный пневмонит, эозинофильная пневмония, гиперчувствительность замедленного типа, интерстициальный легочный процесс или ILD, идиопатический легочный фиброз и ILD, связанный с ревматоидным артритом), астма и аллергический ринит.

Иммунопатологическое заболевание характеризуется гипер- или гипореакцией иммунной системы. Примеры включают аутоиммунные болезни (например, ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, системную эритематозную волчанку, злокачественную миастению, юношеский диабет, гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, анкилозирующий спондилит, системный склероз и рассеянный склероз), острые и хронические воспалительные заболевания (например, системную анафилаксию или гиперчув-

ствительные реакции, аллергию на лекарства, аллергию на укусы насекомых, отторжение трансплантата, включающее отторжение аллотрансплантата и реакцию "трансплантат против хозяина"), синдром Шегрена, инфекцию вируса иммунодефицита человека, рак, (например, рак мозга, молочной железы, предстательной железы, толстой кишки, почки, яичника, щитовидной железы, легких и рак кроветворных органов) и метастаз опухолей.

Болезни роста представляют собой нарушения (расстройства), связанные с ростом и дифференцировкой, которые приводят к потере функции или приобретению функции. Дегенеративные заболевания обычно относятся к превращению ткани в низшую или менее функциональную форму. Примеры болезни роста или дегенеративного заболевания включают спинальную мышечную атрофию, мышечную дистрофию Дюшенна, болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера. Повреждения тканей могут быть вызваны окислительным стрессом (например, ишемия-реперфузия при инсульте или инфаркте миокарда), активацией комплемента, отторжением трансплантата, химикатами (например, индуцированное алкоголем повреждение печени или повреждения слизистых тканей в результате лечения рака), вирусной инфекцией (например, гломерулярные повреждения, связанные с инфекцией гепатита С), и механическими силами (например, спортивные травмы). Примеры повреждения тканей включают повреждение головного мозга, сердца, печени, скелетных мышц, почек, поджелудочной железы, легких, кожи или желудочно-кишечного тракта.

Субъекту, который нуждается в лечении вышеописанного заболевания, можно также одновременно с вышеописанным производным пиримидина вводить одно или несколько других терапевтических средств. Примеры таких терапевтических средств включают фактор роста G-CSF, стероидное или нестероидное противовоспалительное средство, ингибитор COX2, ингибитор лейкотриеновых рецепторов, модулятор простагландинов, модулятор TNF и иммунодепрессивное средство (например, циклоспорин А). Термин "одновременно введенный" относится к введению производного пиримидина и одного или нескольких других терапевтических средств в одно и то же время или в различные моменты времени во время периода лечения.

Еще один объект настоящего изобретения относится к способу увеличения миграции в кровь клеток, продуцируемых костным мозгом. Способ включает введение субъекту, который в этом нуждается, эффективного количества одного или нескольких производных пиримидина формулы (I), показанных выше. Термин "клетки, продуцируемые костным мозгом" относится к клеткам, образующимся из костного мозга. Примеры клеток, продуцируемых костным мозгом, включают клетки CD34+ и клетки CD133+, но не ограничиваются ими. Продуцируемые костным мозгом клетки представляют собой стволовые клетки или эндотелиальные клетки-предшественники.

Кроме того, настоящее изобретение включает в себя фармацевтическую композицию, которая содержит эффективное количество по меньшей мере одного из вышеупомянутых производных пиримидина и фармацевтически приемлемый носитель.

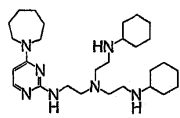
Производные пиримидина, описанные выше, включают сами соединения, а также их соли, если применимы. Соль может быть образована, например, между анионом и положительно заряженной группой (например, амино) производного пиримидина. Подходящие анионы включают хлорид, бромид, йодид, сульфат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат, ацетат, малат, тозилат, тартрат, фумарат, глутамат, глюкурокат, лактат, глютарат и малеат. Соль также может быть образована аналогичным образом между катионом и отрицательно заряженной группой (например, карбоксилатной) производного пиримидина. Подходящие катионы включают ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония. Производные пиримидина включают также соли, содержащие четвертичный атом азота. Примеры фармацевтически приемлемых растворителей включают воду, этанол, изопропанол, этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин.

В объем притязаний настоящего изобретения включена также композиция, содержащая одно или несколько производных пиримидина, описанных выше для применения в лечении вышеописанного заболевания, и применение такой композиции для производства лекарственного препарата для только что упомянутого лечения.

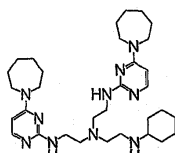
Подробности одного или нескольких вариантов осуществления изобретения изложены в приведенном ниже описании. Другие признаки, объекты и преимущества изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения.

Подробное описание

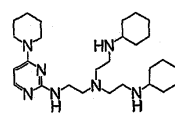
Ниже показаны типичные соединения по настоящему изобретению (соединения 1-268):



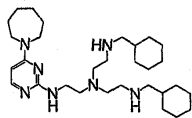
Соединение 1



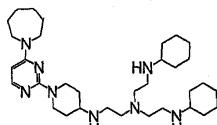
Соединение 2



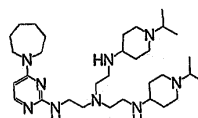
Соединение 3



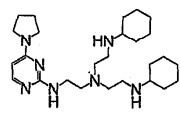
Соединение 4



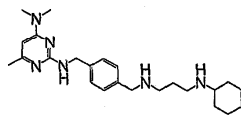
Соединение 5



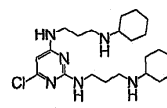
Соединение 6



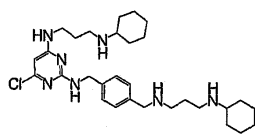
Соединение 7



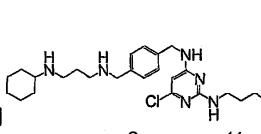
Соединение 8



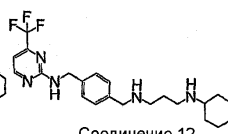
Соединение 9



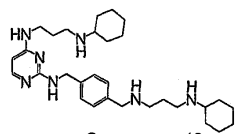
Соединение 10



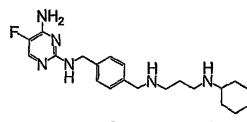
Соединение 11



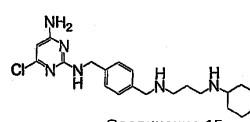
Соединение 12



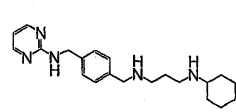
Соединение 13



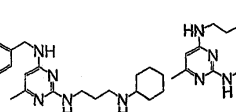
Соединение 14



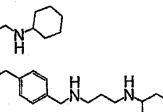
Соединение 15



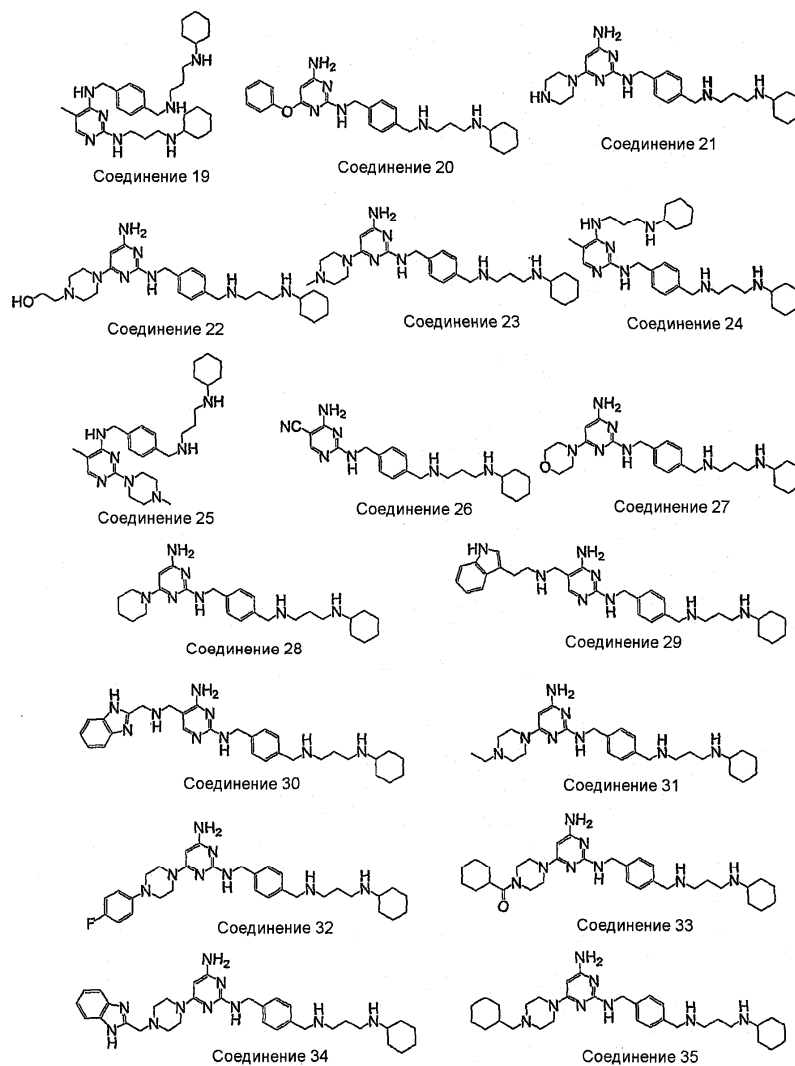
Соединение 16

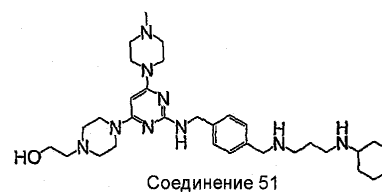
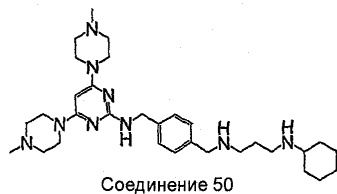
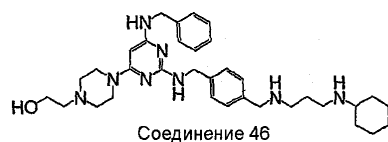
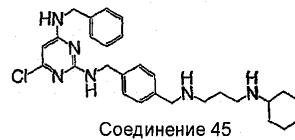
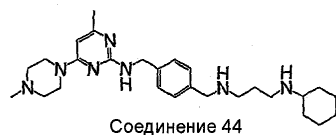
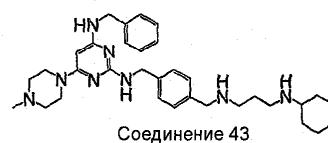


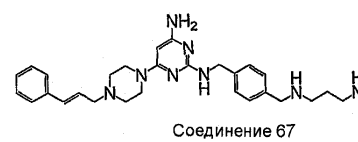
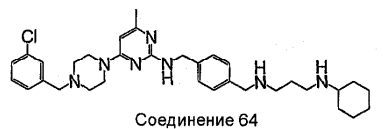
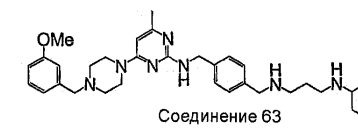
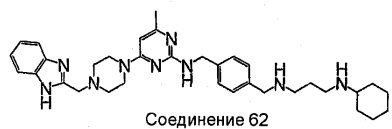
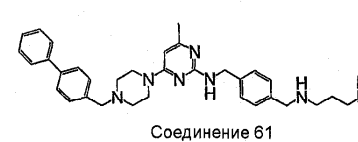
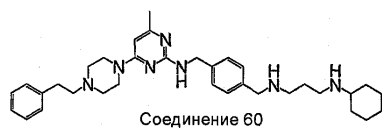
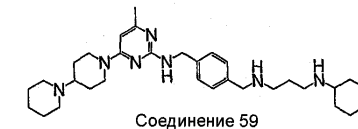
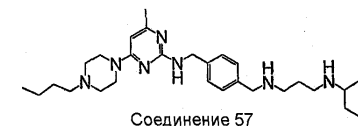
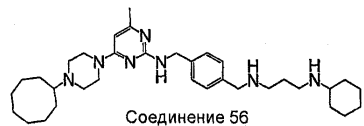
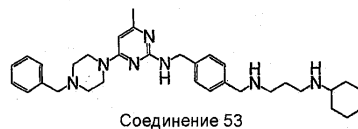
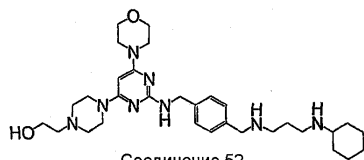
Соединение 17

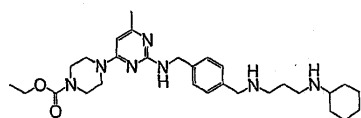


Соединение 18

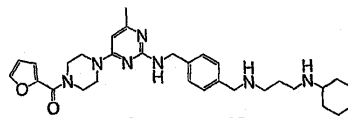




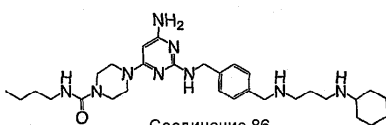




Соединение 84



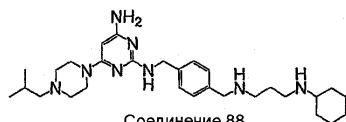
Соединение 85



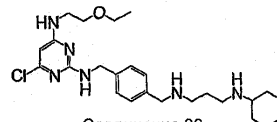
Соединение 86



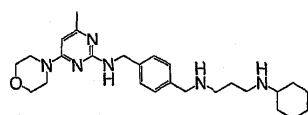
Соединение 87



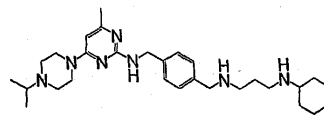
Соединение 88



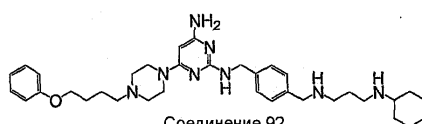
Соединение 89



Соединение 90



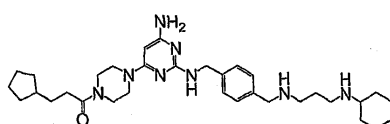
Соединение 91



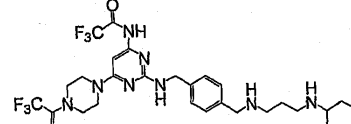
Соединение 92



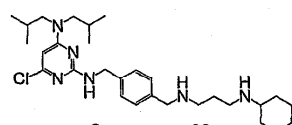
Соединение 93



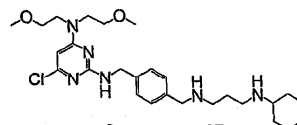
Соединение 94



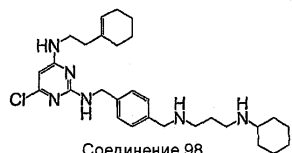
Соединение 95



Соединение 96



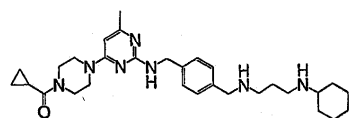
Соединение 97



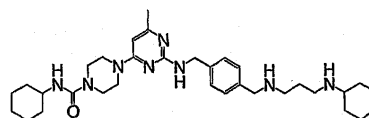
Соединение 98



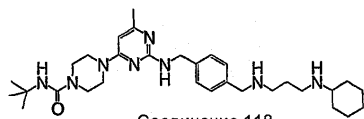
Соединение 99



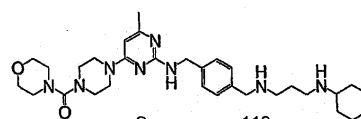
Соединение 116



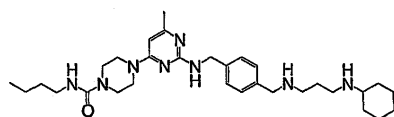
Соединение 117



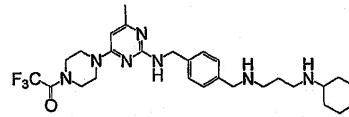
Соединение 118



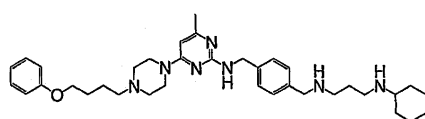
Соединение 119



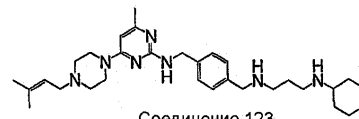
Соединение 120



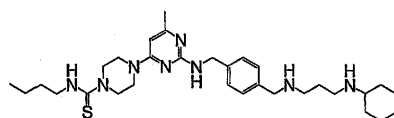
Соединение 121



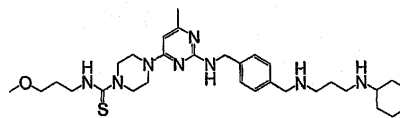
Соединение 122



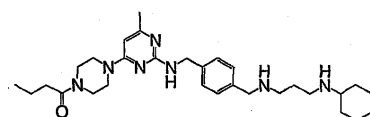
Соединение 123



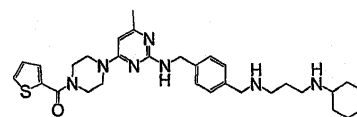
Соединение 124



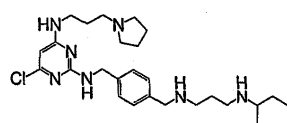
Соединение 125



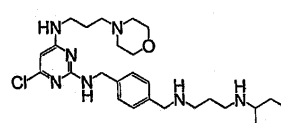
Соединение 126



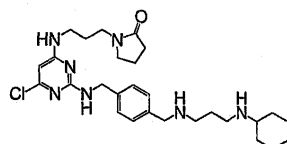
Соединение 127



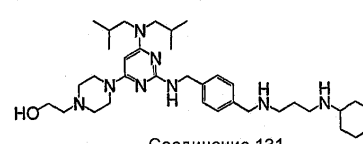
Соединение 128



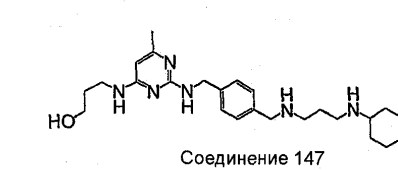
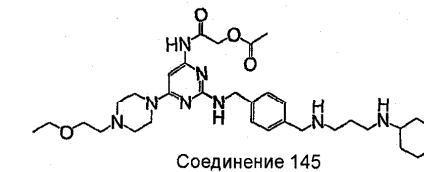
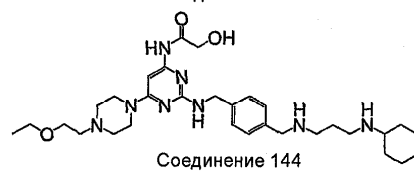
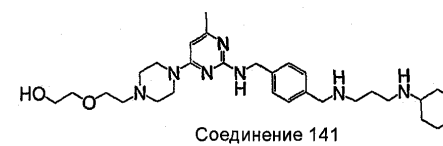
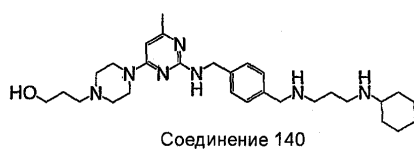
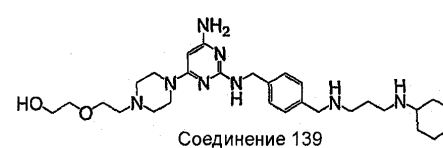
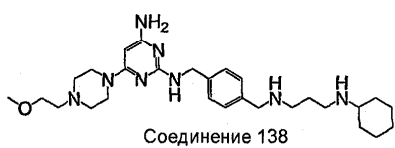
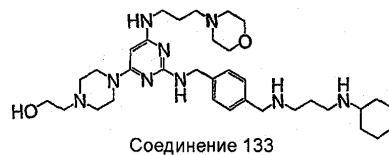
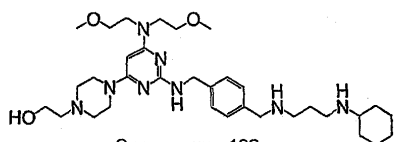
Соединение 129

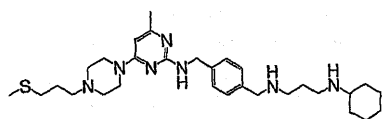


Соединение 130

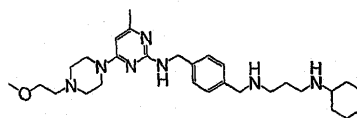


Соединение 131

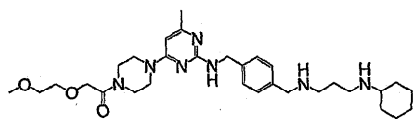




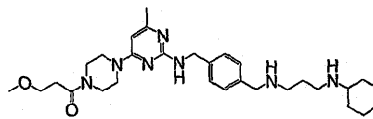
Соединение 148



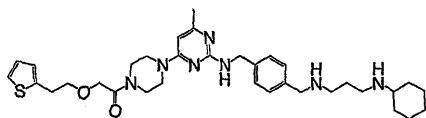
Соединение 149



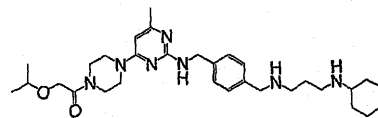
Соединение 150



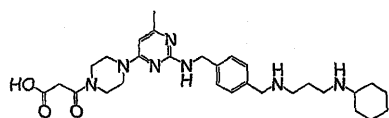
Соединение 151



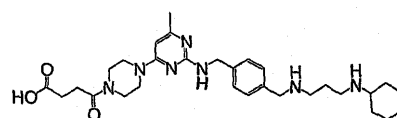
Соединение 152



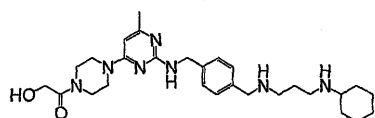
Соединение 153



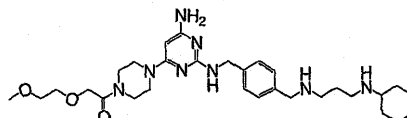
Соединение 154



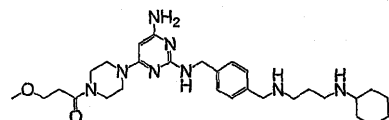
Соединение 155



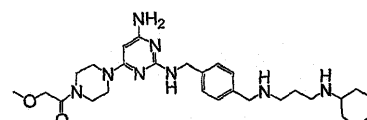
Соединение 156



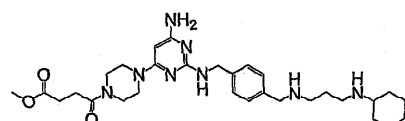
Соединение 157



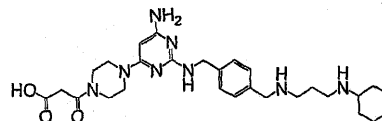
Соединение 158



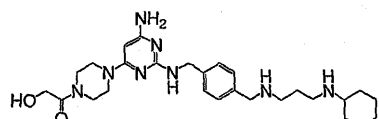
Соединение 159



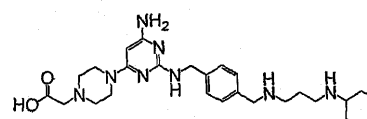
Соединение 160



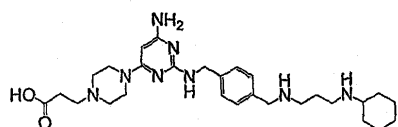
Соединение 161



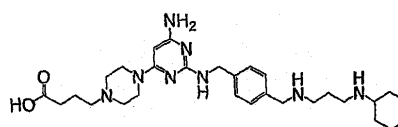
Соединение 162



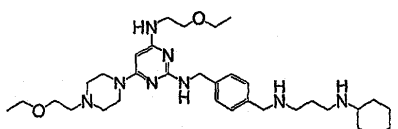
Соединение 163



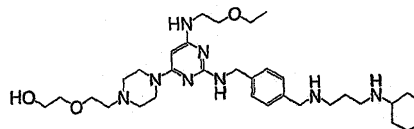
Соединение 164



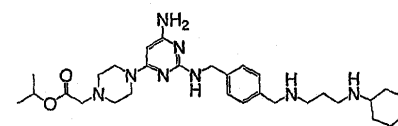
Соединение 165



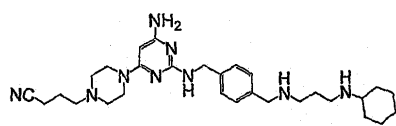
Соединение 166



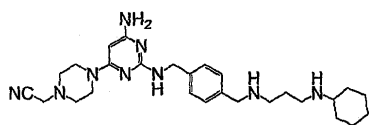
Соединение 167



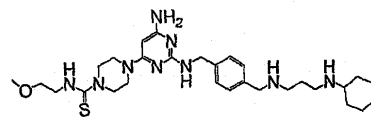
Соединение 168



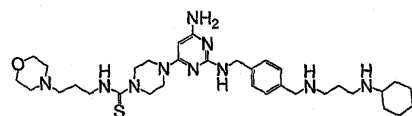
Соединение 169



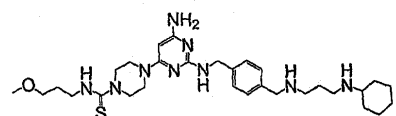
Соединение 170



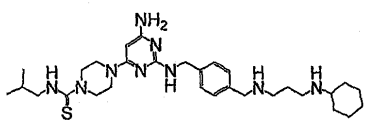
Соединение 171



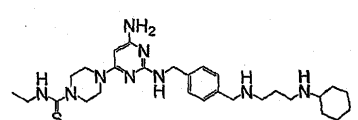
Соединение 172



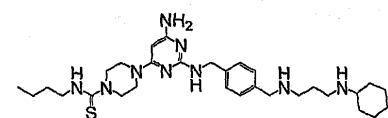
Соединение 173



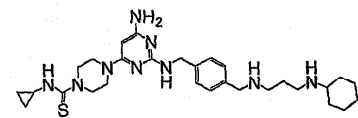
Соединение 174



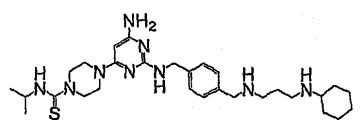
Соединение 175



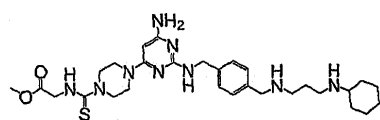
Соединение 176



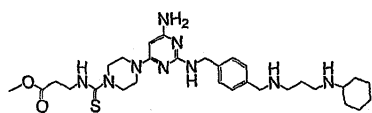
Соединение 177



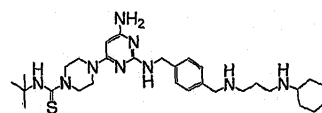
Соединение 178



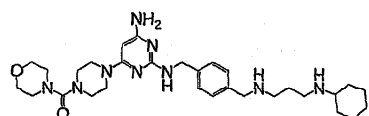
Соединение 179



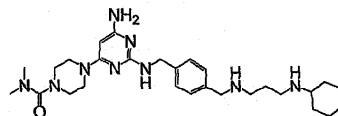
Соединение 180



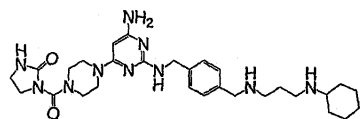
Соединение 181



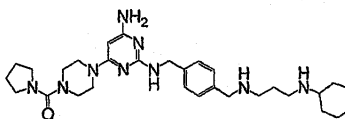
Соединение 182



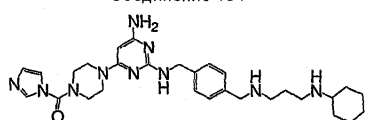
Соединение 183



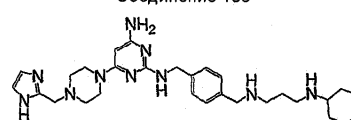
Соединение 184



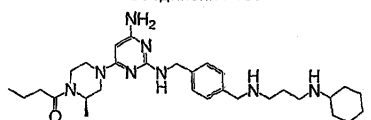
Соединение 185



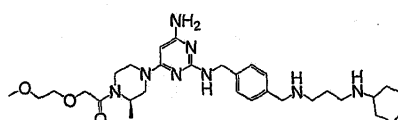
Соединение 186



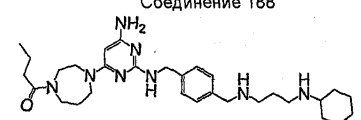
Соединение 187



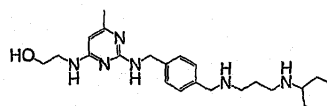
Соединение 188



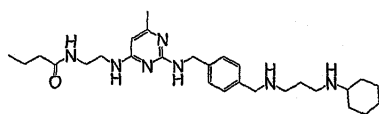
Соединение 189



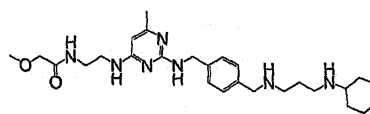
Соединение 190



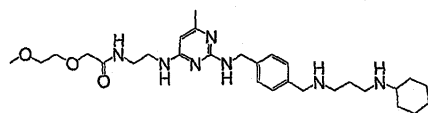
Соединение 191



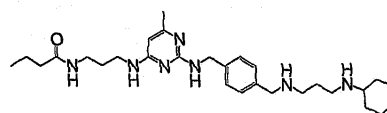
Соединение 192



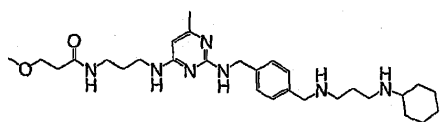
Соединение 193



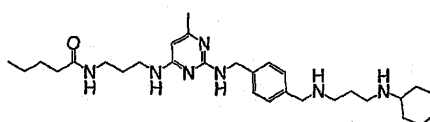
Соединение 194



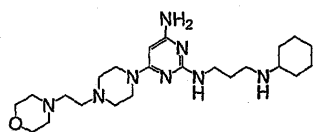
Соединение 195



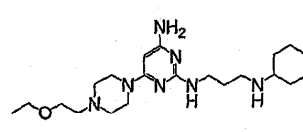
Соединение 196



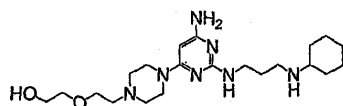
Соединение 197



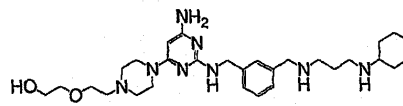
Соединение 198



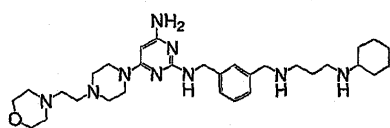
Соединение 199



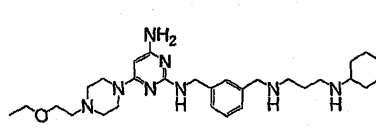
Соединение 200



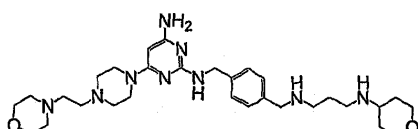
Соединение 201



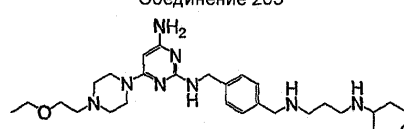
Соединение 202



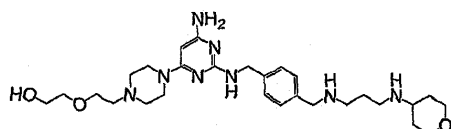
Соединение 203



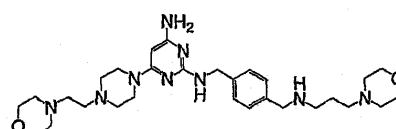
Соединение 204



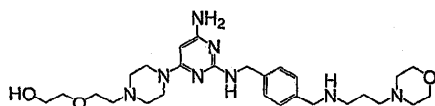
Соединение 205



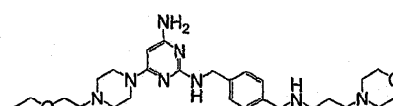
Соединение 206



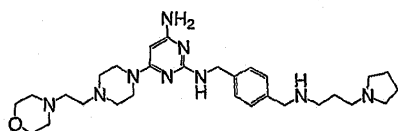
Соединение 207



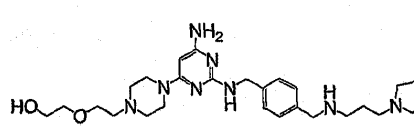
Соединение 208



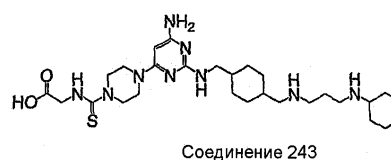
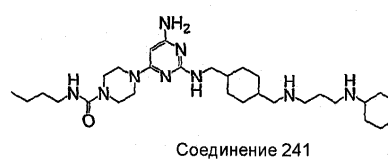
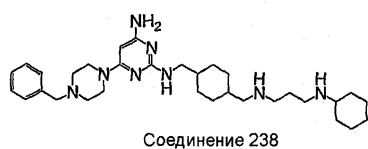
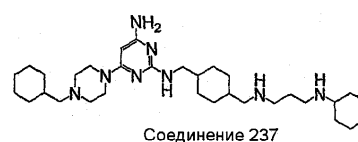
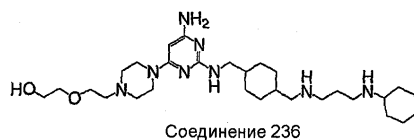
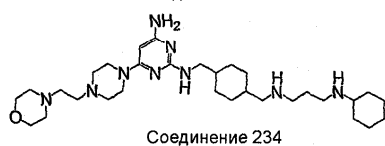
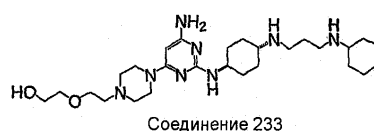
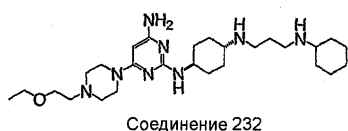
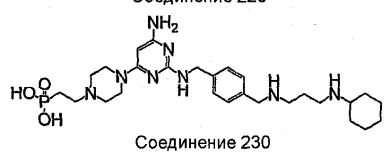
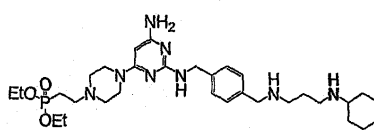
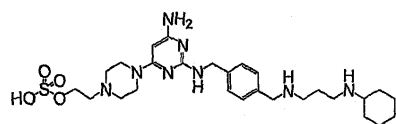
Соединение 209

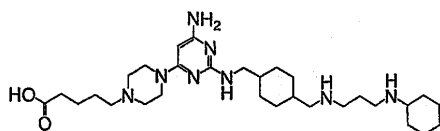


Соединение 210

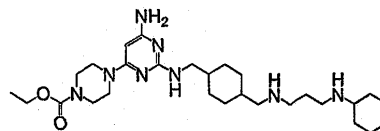


Соединение 211

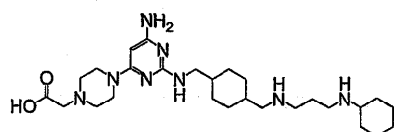




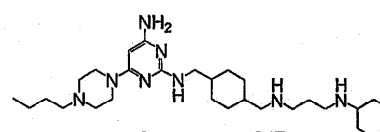
Соединение 244



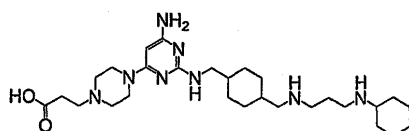
Соединение 245



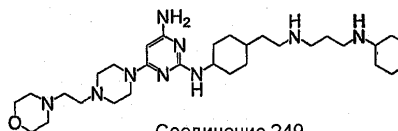
Соединение 246



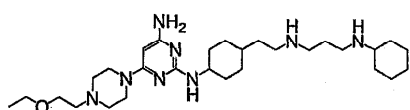
Соединение 247



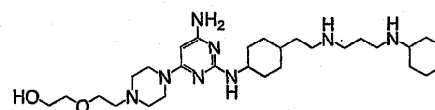
Соединение 248



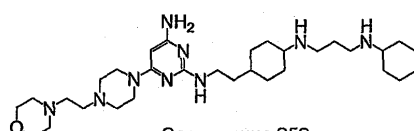
Соединение 249



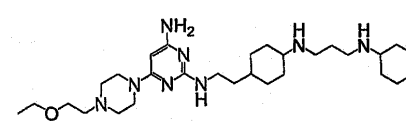
Соединение 250



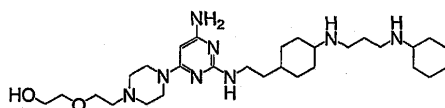
Соединение 251



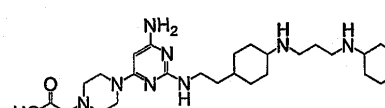
Соединение 252



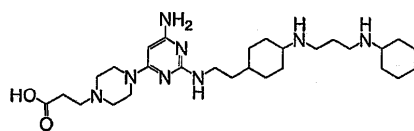
Соединение 253



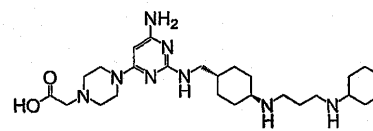
Соединение 254



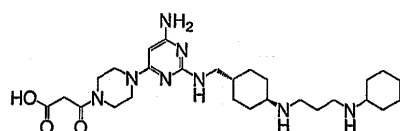
Соединение 255



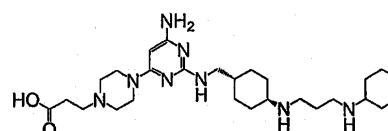
Соединение 256



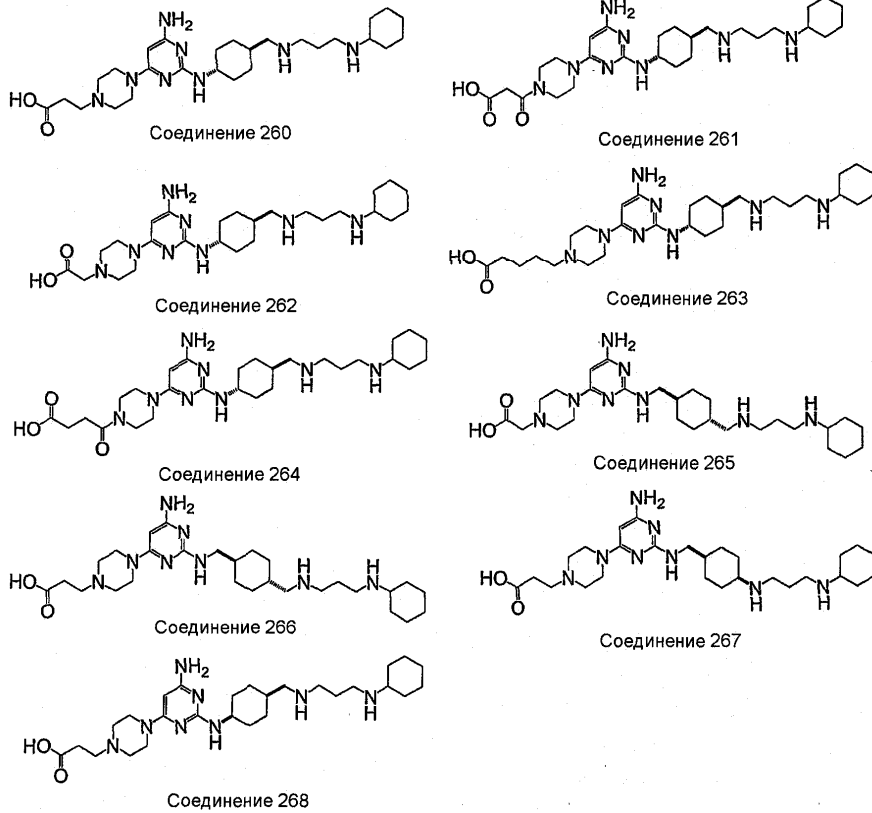
Соединение 257



Соединение 258



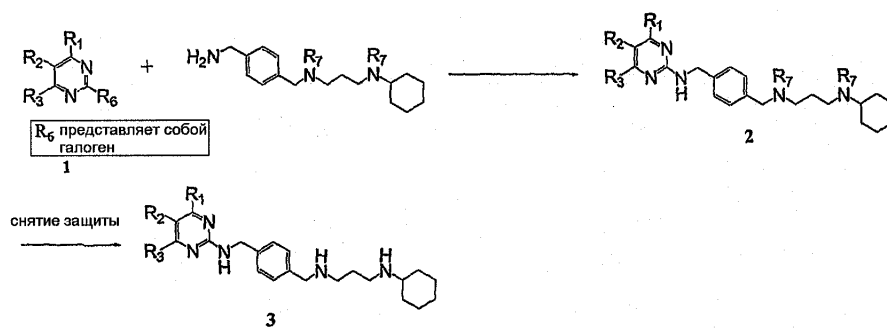
Соединение 259



Производные пиридина, описанные выше, можно получать способами, хорошо известными в данной области техники. В примерах 1-268, приведенных ниже, дано подробное описание получения соединений 1-268 по настоящему изобретению.

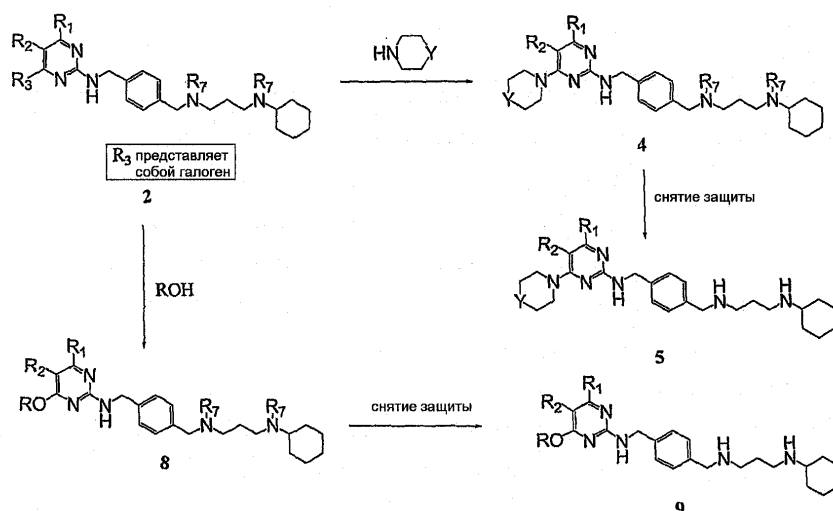
На схеме 1, показанной ниже, изображен типичный путь синтеза некоторых типичных соединений. В указанной схеме R_1 , R_2 , R_3 , R_6 и R_7 такие, как определено выше в разделе "Сущность изобретения". Конкретно, производное пиридина, содержащее галоген, реагирует с соединением, содержащим две защищенные аминогруппы и незащищенную первичную аминогруппу, и дает соединение формулы (2), с которого затем снимают защиту, удаляя аминозащитную группу, и получают соединение формулы (3). Типичные аминозащитные группы включают трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, ацетил, фенилкарбонил и триалкилсиллил.

Схема I



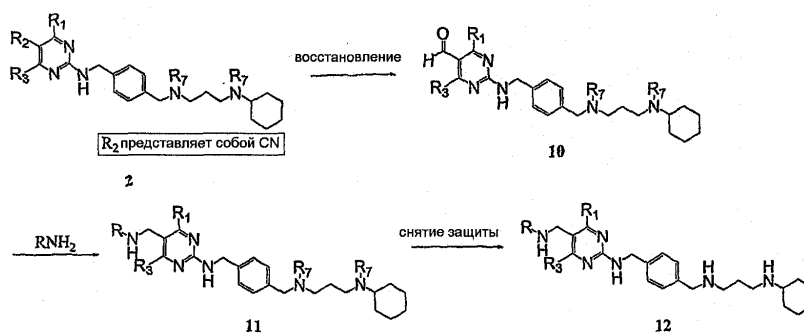
Соединения формулы (2) можно модифицировать различными способами, получая другие соединения по настоящему изобретению. Например, как показано ниже на схеме II, когда R_3 представляет собой галоген, соединение формулы (2) реагирует с гетероциклическим соединением, содержащим в кольце атом азота, и дает соединение формулы (4), с которого затем снимают защиту, получая соединение формулы (5). В качестве еще одного примера, соединение формулы (2), где R_3 также представляет собой галоген, реагирует со спиртом и дает соединение формулы (8), с которого затем снимают защиту, получая соединение формулы (9).

Схема II



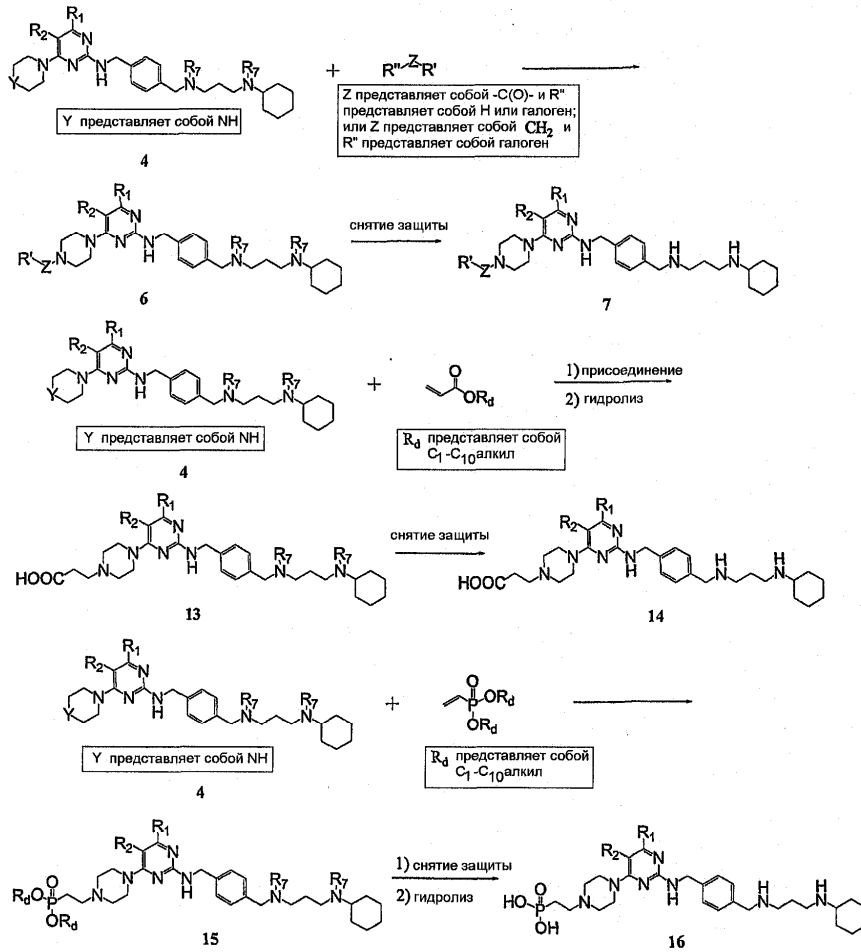
Как показано ниже на схеме III, когда R_2 представляет собой CN, соединение формулы (2) может быть сначала восстановлено с образованием соединения формулы (10), которое содержит альдегидную группу. Соединение формулы (10) может затем реагировать с первичным амином и давать соединение формулы (11), защита которого может быть снята с образованием соединения формулы (12).

Схема III



Соединения формулы (4), полученные выше, можно дополнительно модифицировать различными способами и получать другие соединения по настоящему изобретению. Например, как показано ниже на схеме IV, когда Y представляет собой NH, соединение формулы (4) реагирует с соединением, содержащим галогенидную группу, альдегидную группу или ацилхлоридную группу, и дает соединение формулы (6), с которого затем снимают защиту, получая соединение формулы (7). В качестве примера можно привести соединение формулы (4), когда Y представляет собой NH, которое реагирует с α,β -ненасыщенным сложным эфиром и последующий гидролиз дает соединение формулы (13), с которого затем снимают защиту, получая соединение формулы (14). В качестве еще одного примера, когда Y представляет собой NH, приведем соединение формулы (4), которое реагирует с винилфосфонатом и дает соединение формулы (15). Затем снимают защиту соединения формулы (15) и гидролизуют, получая соединение формулы (16).

Схема IV



Производное пиридина, синтезированное таким образом, можно очищать такими способами, как колончатая хроматография, жидкостная хроматография высокого давления или перекристаллизация.

Другие производные пиридина можно получать, используя другие подходящие исходные вещества, по вышеуказанным и другим способам синтеза, известным в данной области техники. Вышеописанные способы могут также включать дополнительные стадии для введения или удаления подходящих защитных групп (или перед стадиями, или после стадий, конкретно описанных здесь), чтобы в конечном счете сделать возможным синтез производных пиридина. Кроме того, различные стадии синтеза можно осуществлять, изменяя их последовательность или порядок, чтобы получить требуемые соединения. Синтетические химические превращения и методология защитных групп (введение защиты и снятие защиты), применимые в синтезе подходящих производных пиридина, известны в данной области техники и включают, например, превращения и методы, описанные в литературе: R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994) and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) и их последующие издания.

Производные пиридина, упоминаемые в настоящей заявке, могут содержать неароматическую двойную связь и один или несколько асимметричных центров. Поэтому они могут существовать в виде рацематов и рацемических смесей, отдельных энантиомеров, индивидуальных диастереомеров, диастереомерных смесей и цис- и транс-изомерных форм. Все такие изомерные формы рассматриваются.

В объем притязаний настоящего изобретения также входит фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество по меньшей мере одного производного пиридина, описанного выше, и фармацевтически приемлемый носитель. Кроме того, настоящее изобретение охватывает способ введения эффективного количества одного или нескольких производных пиридина пациенту, страдающему заболеванием, описанным выше в разделе "Сущность изобретения". Настоящее изобретение охватывает способ введения эффективного количества одного или нескольких производных пиридина для увеличения миграции в кровь клеток, продуцируемых костным мозгом. Термин "эффективное количество" относится к такому количеству активного производного пиридина, которое необходимо, чтобы получить лечебный эффект для субъекта, который получает лечение. Эффективные дозы будут варьироваться, что понимают специалисты в данной области техники, в зависимости от видов заболеваний, подвер-

гаемых лечению, пути введения, применения эксципиентов и возможности совместного применения с другим терапевтическим лечением.

Чтобы осуществить на практике способ по настоящему изобретению, композицию, содержащую одно или несколько производных пиримидина, можно вводить парентерально, перорально, назально, ректально, местно или буккально. Термин "парентеральный", используемый в настоящем документе, относится к подкожной, внутрикожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутриартериальной, внутрисуставной, надчревной, интраэпидуральной, вводимой внутрь пораженных тканей или интракраниальной инъекции, а также к любому подходящему способу инфузии.

Стерильная композиция для инъекций может быть раствором или суспензией в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, таком как раствор в 1,3-бутандиоле. Приемлемыми средами и растворителями, которые можно использовать, являются маннит, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяют нелетучие масла (например, синтетические моно и диглицериды). Жирная кислота, такая как олеиновая кислота и ее триглицеридные производные применимы для приготовления препаратов для инъекций, как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных модификациях. Такие масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель, представляющий собой спирт с длинной цепью, или диспергатор, карбоксиметилцеллюлозу или аналогичные диспергирующие агенты. Другие обычно применяемые поверхностно-активные вещества, такие как твины или спаны, или другие аналогичные эмульгирующие агенты или усилители, биодоступности, которые обычно используют в производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, можно также использовать для составления композиций.

Композиция для перорального введения может быть в виде любой лекарственной формы, подходящей для перорального введения, включая капсулы, таблетки эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы. В случае таблеток обычно применяемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Обычно прибавляют также вещества, способствующие скольжению, такие как стеарат магния. Для перорального применения в виде капсул применяемые разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда водные суспензии или эмульсии вводят перорально, активный ингредиент может быть суспендирован или растворен в масляной фазе, объединенной с эмульгатором или суспендирующим агентом. Если необходимо, могут быть добавлены некоторые подслащающие, придающие вкус и аромат вещества и красители.

Назальный аэрозоль или композиция для ингаляции могут быть приготовлены методами, хорошо известными в технологии изготовления фармацевтических композиций. Например, такая композиция может быть получена в виде раствора в физиологическом растворе, в котором используют бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, промоторы всасывания для усиления биодоступности, фторуглероды и/или другие солюбилизаторы или диспергаторы, известные в данной области техники.

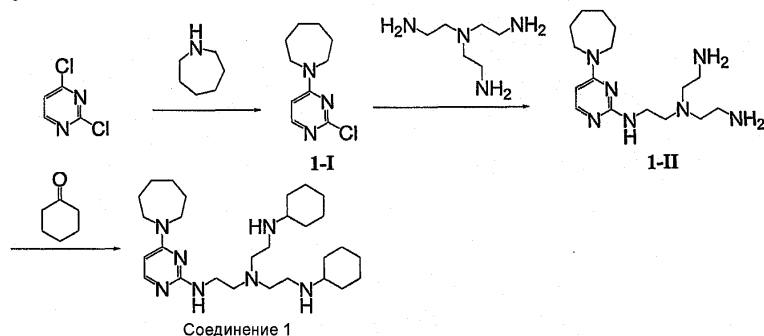
Композицию, содержащую одно или несколько активных производных пиримидина, можно также вводить в виде суппозитория для ректального введения.

Носитель в фармацевтической композиции должен быть "приемлемым" в том смысле, что он должен быть совместимым с активным ингредиентом композиции (и предпочтительно способным стабилизировать активный ингредиент) и не должен оказывать вредного действия на субъект, который получает лечение. Один или несколько солюбилизаторов можно использовать в качестве фармацевтических эксципиентов для доставки активного производного пиримидина. Примеры других носителей включают коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, целлюлозу, натрийлаурилсульфат и D&C желтый № 10.

Производные пиримидина, описанные выше, могут быть предварительно испытаны на их эффективность в лечении вышеуказанных заболеваний с помощью анализа *in vitro* (см. ниже примеры 269 и 270), а затем эффективность подтверждают экспериментами на животных и клиническими испытаниями. Другие способы будут также очевидны для специалистов средней квалификации в данной области техники.

Конкретные примеры, приведенные ниже, должны рассматриваться просто как иллюстративные и не ограничивающие никаким образом остальную часть описания. Считается, что специалист в данной области может без дополнительного исследования, основываясь на описании, использовать настоящее изобретение в его наиболее полном объеме. Все публикации, цитируемые в настоящем документе, включены в него путем ссылки во всей полноте.

Пример 1. Получение соединения 1



Гексаметиленимин (0,673 г) медленно прибавляют к перемешиваемому раствору 2,4-дихлорпиримидина (1 г) в ТГФ (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч и реакционной смеси дают возможность нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Раствор затем концентрируют, получая остаток, который далее очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/5), получая промежуточное соединение 1-I (1,234 г) с выходом 86%.

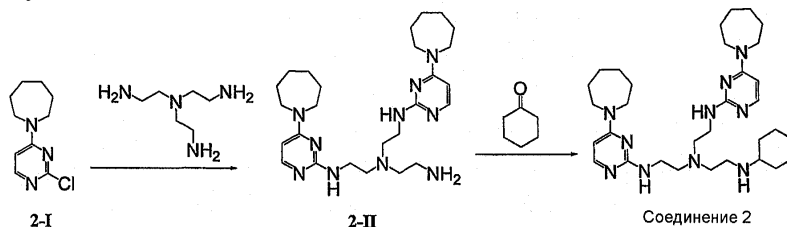
Раствор промежуточного соединения 1-I (0,46 г) и трис-(2-аминоэтил) амина (1,6 г) в ДМСО (2 мл) нагревают при 120°C в течение 8 ч микроволновым излучением. Раствор распределяют между CH₂Cl₂ и H₂O. Органический слой отделяют и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (21% NH₃(водн.)/MeOH=1/3), получая промежуточное соединение 1-II (0,454 г) с выходом 65%.

Циклогексанон (488 мг) и NaBH(OAc)₃ (1320 мг) прибавляют к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1-II (200 мг) в CH₂Cl₂ (50 мл) при комнатной температуре в течение короткого периода времени. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч и затем гасят насыщенным водным раствором NaHCO₃. Водный слой отделяют и экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные органические слои затем промывают водой, сушат, фильтруют и концентрируют, получая неочищенный остаток, который очищают хроматографией на силикагеле (21% NH₃ (водн.)/MeOH=1/10), получая соединение 1 (217 мг) с выходом 72%.

ХИ-МС (M⁺+1): 486,4.

К соединению 1 (217 мг) прибавляют 1 М хлористо-водородную кислоту (6 мл) и CH₂Cl₂ (4 мл). Смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая гидрохлоридную соль соединения 1 с выходом 95%.

Пример 2. Получение соединения 2



Промежуточное соединение 2-I получают при получении соединения 1.

Раствор промежуточного соединения 2-I (200 мг) и трис-(2-аминоэтил) амина (70 мг) в ДМСО (2 мл) нагревают при 120°C в течение 8 ч микроволновым излучением. Раствор распределяют между CH₂Cl₂ и H₂O. Органический слой отделяют и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (21% NH₃(водн.)/MeOH=1/5), получая промежуточное соединение 2-II (296 мг) с выходом 63%.

Циклогексанон (234 мг) и NaBH(OAc)₃ (506 мг) прибавляют к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2-II (296 мг) в CH₂Cl₂ (30 мл) при комнатной температуре в течение короткого периода времени. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч и затем гасят насыщенным водным раствором NaHCO₃. Водный слой отделяют и экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенные органические слои затем промывают водой, сушат, фильтруют и концентрируют, получая неочищенный остаток, который очищают хроматографией на силикагеле (21% NH₃ (водн.)/MeOH=1/15), получая соединение 2 (266 мг) с выходом 77%.

ХИ-МС (M⁺+1): 579,4.

К соединению 2 (266 мг) прибавляют 1 М хлористо-водородную кислоту (6 мл) и CH₂Cl₂ (4 мл). Смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидрохлорид соединения 2 (302 мг) с выходом 91%.

Пример 3. Получение соединения 3

Соединение 3 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 1.

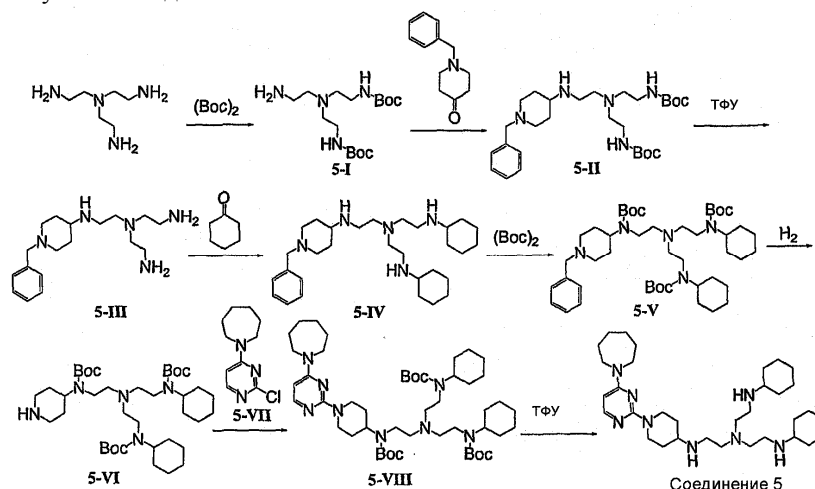
ХИ-МС (M^+1): 472,4.

Пример 4. Получение соединения 4

Соединение 4 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 1.

ХИ-МС (M^+1): 514,4.

Пример 5. Получение соединения 5



Раствор трис-(2-аминоэтил)амина (2,0 г) и Boc_2O (1,0 г) в CH_2Cl_2 (280 мл) перемешивают при 25°C в течение 15 ч и затем концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{MeOH}=1/1$), получая промежуточное соединение 5-I (2,04 г) с выходом 43%.

1-Бензил-4-пиперидон (2,177 г) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,665 г) прибавляют к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 5-I (2,0 г) в MeOH (30 мл) при комнатной температуре в течение короткого периода времени. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч и затем гасят насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Водный слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои затем промывают водой, сушат, фильтруют и концентрируют, получая неочищенный остаток, который очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{MeOH}=9/1$), получая промежуточное соединение 5-II (2,488 г) с выходом 83%.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (20 мл) прибавляют к промежуточному соединению 5-II (1,0 г) в CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (21% NH_3 (водн.)/ $\text{MeOH}=1/4$), получая промежуточное соединение 5-III (0,54 г) с выходом 88%.

Циклогексанон (1,323 мг) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,220 мг) прибавляют к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 5-III (540 мг) в CH_2Cl_2 (30 мл) при комнатной температуре в течение короткого периода времени. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч и затем гасят насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Водный слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои затем промывают водой, сушат, фильтруют и концентрируют, получая неочищенный остаток, который очищают хроматографией на силикагеле (21% NH_3 (водн.)/ $\text{MeOH}=1/10$), получая промежуточное соединение 5-IV (0,58 г) с выходом 71%.

Раствор промежуточного соединения 5-IV (580 мг), Boc_2O (863 мг) и Et_3N (485 мг) в CH_2Cl_2 (150 мл) перемешивают при 25°C в течение 15 ч и затем концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{гексан}=1/5$), получая промежуточное соединение 5-V (865 мг) с выходом 92%.

Смесь промежуточного соединения 5-V (865 мг) и Pd/C (90 мг) в MeOH (20 мл) перемешивают в атмосфере H_2 (из резиновой камеры) при 25°C в течение 15 ч, затем фильтруют через колонку с целитом и концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{MeOH}=15/1$), получая промежуточное соединение 5-VI (681 мг) с выходом 89%.

Диизопропилэтиламин (0,1 мл) прибавляют к раствору 5-VII (30 мг, полученного при получении соединения 1) и промежуточного соединения 5-VI (100 мг) в 1-пентаноле (2 мл). Реакционную смесь перемешивают при 140°C в течение ночи. Затем растворитель удаляют в вакууме, полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{гексан}=1/1$), получая промежуточное соединение 5-VIII (76 мг) с выходом 61%.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (2 мл) прибавляют к промежуточному соединению 5-VIII (76 мг) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель в вакууме. К полученному остатку прибавляют 1 М хлористо-водородную кислоту (2 мл) и CH_2Cl_2 (1 мл). Смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидрхлорид соединения 5 (81 мг) с выходом 85%.

ХИ-МС (M^+1): 569,5.

Пример 6. Получение соединения 6

Соединение 6 получают аналогично получению соединению 1.

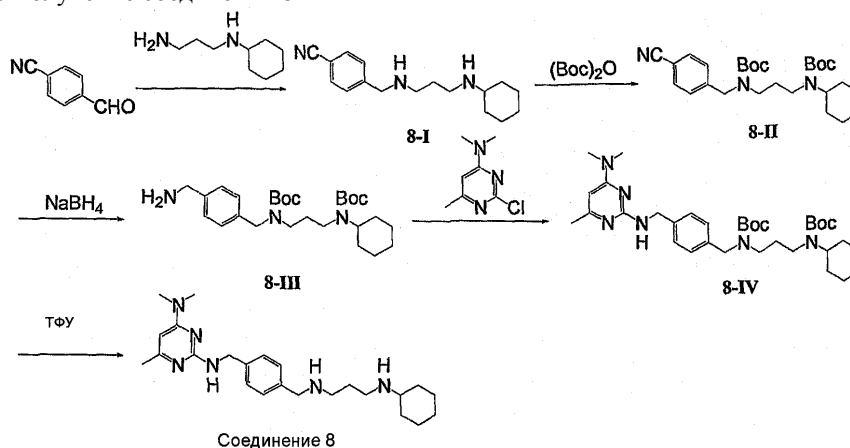
ХИ-МС (M^+1): 572,5.

Пример 7. Получение соединения 7

Соединение 7 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 1.

ХИ-МС (M^+1): 458,4.

Пример 8. Получение соединения 8



Раствор 4-цианобензилальдегида (5 г) и N-циклогексил-1,3-пропан-диамина (6 г) в CH_3OH (100 мл) нагревают до 60°C в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры к вышеупомянутому раствору медленно прибавляют NaBH_4 (2,5 г). Смесь перемешивают еще 30 мин. Затем смесь концентрируют, гасят NH_4Cl (водн.) и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органические слои объединяют, сушат безводным MgSO_4 и концентрируют, получая остаток. Остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{Et}_3\text{N}=4/1$), получая промежуточное соединение 8-I (7,2 г) с выходом 70%.

Раствор промежуточного соединения 8-I (7,2 г) и Boc_2O (17,3 г) в CH_2Cl_2 (280 мл) перемешивают при 25°C в течение 15 ч и затем концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{гексан}=1/1$), получая промежуточное соединение 8-II в виде желтого масла (10,6 г, выход 85%).

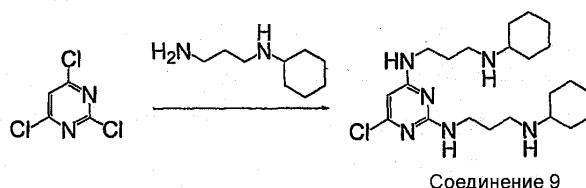
Раствор промежуточного соединения 8-II (4,7 г) и NiCl_2 (64 мг) в CH_3OH (100 мл) перемешивают сначала при 25°C . После охлаждения до 0°C медленно прибавляют NaBH_4 (1,83 г) и смесь перемешивают еще 15 ч. Раствор концентрируют, гасят NH_4Cl (водн.) и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенный органический слой промывают водой, фильтруют, сушат безводным MgSO_4 и концентрируют, получая остаток. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (21% NH_3 (водн.)/ $\text{MeOH}=1/19$), получая промежуточное соединение 8-III (2,36 г) с выходом 50%.

Диизопропилэтиламин (0,1 мл) прибавляют к раствору 2-хлор-6-метил-4-диметиламинопиридина (110 мг) и промежуточного соединения 8-III (150 мг) в 1-пентаноле (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 150°C . Растворитель удаляют в вакууме, остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{гексан}=1/1$), получая промежуточное соединение 8-IV (88 мг) с выходом 47%.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (2 мл) прибавляют к промежуточному соединению 8-IV (88 мг) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрируют путем удаления растворителя. К полученному остатку прибавляют 1 М хлористо-водородную кислоту (2 мл) и CH_2Cl_2 (1 мл). Смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидрохлорид соединения 8 (60 мг) с выходом 80%.

ХИ-МС (M^+1): 411,3.

Пример 9. Получение соединения 9

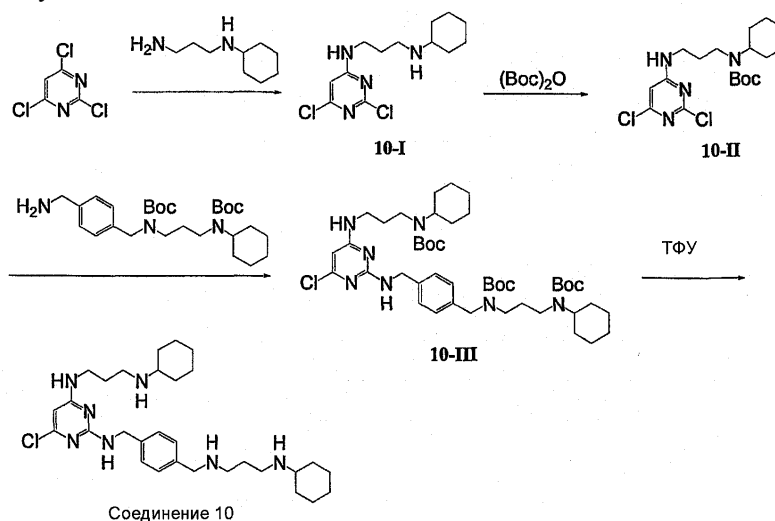


Раствор N-циклогексил-1,3-пропандиамина (2,6 г), Et_3N (3,8 мл) и 2,4,6-трихлорпиридина (1 г) в ТГФ (50 мл) перемешивают в течение ночи при 60°C и концентрируют удалением растворителя в вакууме. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (21% NH_3 (водн.)/ $\text{MeOH}=5/95$), получая соединение 9 (1,7 г) с выходом 75%.

ХИ-МС (M^{+1}): 423,3.

К соединению 9 (100 мг) прибавляют 1 М хлористо-водородную кислоту (3 мл) и CH_2Cl_2 (2 мл). Смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидрохлорид соединения 9 (130 мг) с выходом 97%.

Пример 10. Получение соединения 10



N-циклогексил-1,3-пропандиамин (0,808 г) медленно прибавляют к перемешиваемому раствору 2,4,6-трихлорпиримидина (1 г) в ТГФ (50 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при $0^\circ C$ в течение 2 ч и реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Затем раствор концентрируют, получая остаток, который очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/2), получая промежуточное соединение 10-I (1,38 г), с выходом 60%.

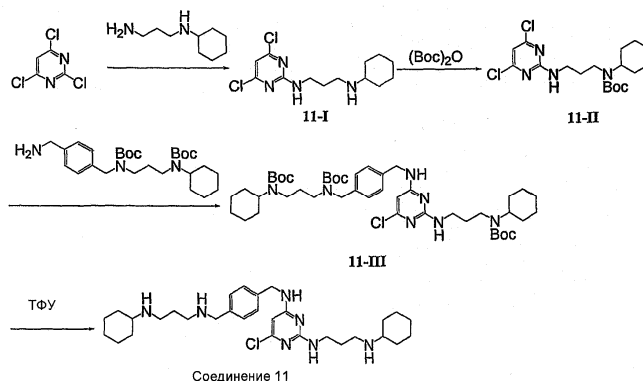
Раствор промежуточного соединения 10-I (500 мг) и Boc_2O (770 мг) в CH_2Cl_2 (15 мл) перемешивают при $25^\circ C$ в течение ночи. Затем раствор концентрируют и полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/9), получая промежуточное соединение 10-II (590 мг) с выходом 80%.

Диизопропилэтиламин (0,25 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 10-II (590 мг), промежуточного соединения 8-III, полученного в примере 8 (700 мг), и NaI (260 мг) в 1-пентаноле (20 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при $120^\circ C$ и затем концентрируют, удаляя растворитель в вакууме. Полученный остаток растворяют в CH_2Cl_2 , промывают водой, сушат безводным $MgSO_4$ и концентрируют, получая остаток. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/1), получая промежуточное соединение 10-III (865 мг) с выходом 70%.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (3 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 10-III (150 мг) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. К остатку прибавляют 1 М хлористо-водородную кислоту (3 мл) и CH_2Cl_2 (2 мл). Смесь перемешивают еще 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидрохлорид соединения 10 (107 мг) с выходом 80%.

ХИ-МС (M^{+1}): 542,4.

Пример 11. Получение соединения 11



N-циклогексил-1,3-пропандиамин (0,808 г) медленно прибавляют к перемешиваемому раствору 2,4,6-трихлорпиримидина (1 г) в ТГФ (50 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при $0^\circ C$ в течение 2 ч и реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Затем раствор концентрируют и получают остаток, который очищают хроматографией на силика-

геле (EtOAc/гексан = 1/4), получая промежуточное соединение 11-I (0,349 г) с выходом 21%.

Раствор промежуточного соединения 11-I (349 мг) и Wos_2O (540 мг) в CH_2Cl_2 (15 мл) перемешивают при 25°C в течение ночи. Затем раствор концентрируют и полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан = 1/10), получая промежуточное соединение 11-II (400 мг) с выходом 86% (ХИ-МС (M^{+1}): 403,4).

Диизопропилэтиламин (0,17 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 11-II (400 мг), промежуточного соединения 8-III (полученного в примере 8) (475 мг) и NaI (176 мг) в 1-пентаноле (20 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при 120°C и затем концентрируют, удаляя растворитель в вакууме. Полученный остаток растворяют в CH_2Cl_2 , промывают водой, сушат безводным MgSO_4 и концентрируют, получая остаток. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан = 1/1), получая промежуточное соединение 11-III (427 мг) с выходом 51%.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (4 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 11-III (200 мг) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. К остатку прибавляют 1 М хлористо-водородную кислоту (5 мл) и CH_2Cl_2 (2 мл). Смесь перемешивают в течение еще 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидрохлорид соединения 11 (117 мг) с выходом 91%.

ХИ-МС (M^{+1}): 542,4.

Пример 12. Получение соединения 12

Соединение 12 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 8.

ХИ-МС (M^{+1}): 422.

Пример 13. Получение соединения 13

Соединение 13 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 10.

ХИ-МС (M^{+1}): 508,4.

Пример 14. Получение соединения 14

Соединение 14 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 8.

ХИ-МС (M^{+1}): 387.

Пример 15. Получение соединения 15

Соединение 15 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 8.

ХИ-МС (M^{+1}): 403.

Пример 16. Получение соединения 16

Соединение 16 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 8.

ХИ-МС (M^{+1}): 354,3.

Пример 17. Получение соединения 17

Соединение 17 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 11.

ХИ-МС (M^{+1}): 522,4.

Пример 18. Получение соединения 18

Соединение 18 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 10.

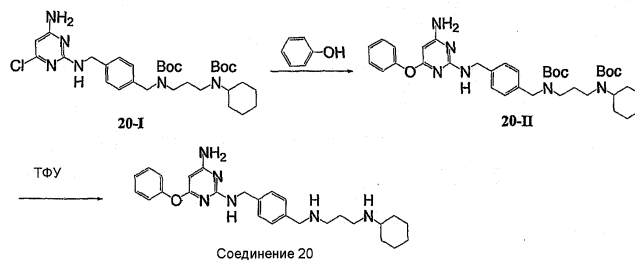
ХИ-МС (M^{+1}): 522,4.

Пример 19. Получение соединения 19

Соединение 19 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 11.

ХИ-МС (M^{+1}): 522,4.

Пример 20. Получение соединения 20



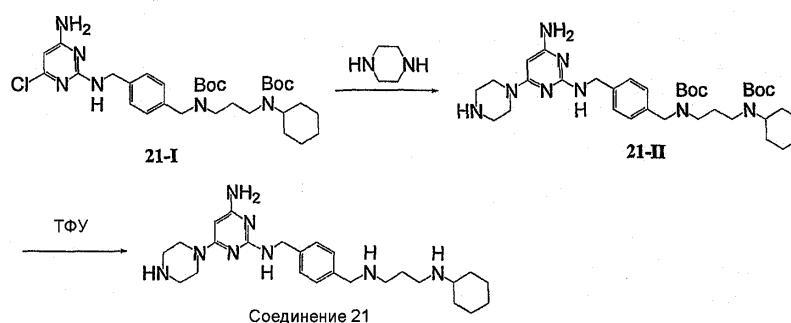
Промежуточное соединение 20-I получают в качестве промежуточного при получении соединения 15.

К раствору промежуточного соединения 20-I (200 мг) и фенола (250 мг) в ДМСО (3 мл) прибавляют NaH (110 мг). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Затем смесь нагревают при 120°C в течение 8 ч микроволновым излучением, охлаждают до комнатной температуры и концентрируют, удаляя растворитель. Полученный остаток растворяют в CH₂Cl₂, промывают насыщенным водным NaHCO₃, промывают безводным MgSO₄, концентрируют, получая остаток. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/1) и получают промежуточное соединение 20-II (65 мг) с выходом 30%.

Промежуточное соединение 20-II (65 мг) в CH₂Cl₂ (1 мл) прибавляют к раствору 20% ТФУ/CH₂Cl₂ (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. К остатку затем прибавляют 1 М хлористо-водородную кислоту (2 мл) и CH₂Cl₂ (1 мл). Смесь перемешивают в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидрохлорид соединения 20 (45 мг) с выходом 80%.

ХИ-МС (M⁺+1): 461,3.

Пример 21. Получение соединения 21



Промежуточное соединение 21-I получают в качестве промежуточного при получении соединения 20.

Раствор 21-I (2 г) и пиперазина (10 г) в I-пентаноле (3 мл) перемешивают в течение 4 ч при 120°C и концентрируют, удаляя растворитель в вакууме. Полученную смесь растворяют в CHCl₃, промывают водой, сушат безводным MgSO₄, концентрируют, получая остаток. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (21% NH₃ (водн.)/MeOH=1/99) и получают промежуточное соединение 21-II (1,5 г) с выходом 60%.

Раствор 20% ТФУ/CH₂Cl₂ (3 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 20-II (130 мг) в CH₂Cl₂ (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и затем концентрируют, удаляя растворитель. К полученному остатку прибавляют 1 М хлористо-водородную кислоту (3 мл) и CH₂Cl₂ (2 мл). Смесь перемешивают в течение дополнительных 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидрохлорид соединения 21 (90 мг) с выходом 80%.

ХИ-МС (M⁺+1): 453,3.

Пример 22. Получение соединения 22

Соединение 22 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

ХИ-МС (M⁺+1): 497,4.

Пример 23. Получение соединения 23

Соединение 23 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

ХИ-МС (M⁺+1): 467,4.

Пример 24. Получение соединения 24

Соединение 24 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 10.

ХИ-МС (M⁺+1): 522,4.

Пример 25. Получение соединения 25

Соединение 25 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 11.

ХИ-МС (M^+1): 466,4.

Пример 26. Получение соединения 26

Соединение 26 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 8.

ХИ-МС (M^+1): 394,3.

Пример 27. Получение соединения 27

Соединение 27 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

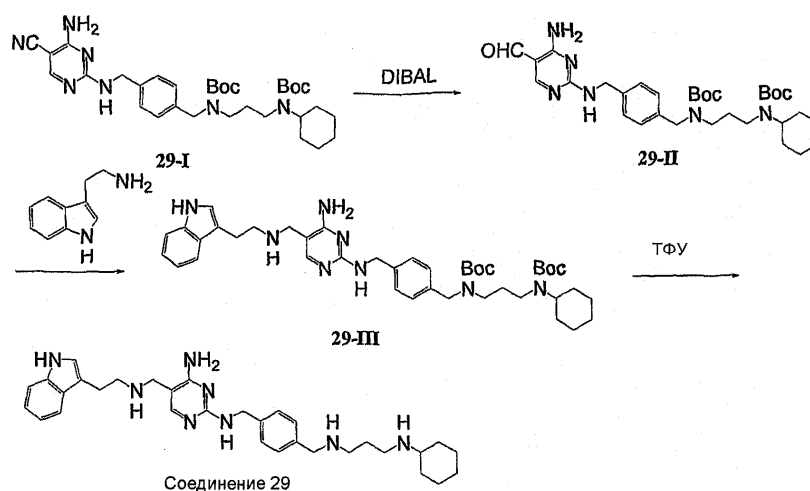
ХИ-МС (M^+1): 454,3.

Пример 28. Получение соединения 28

Соединение 28 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

ХИ-МС (M^+1): 452,3.

Пример 29. Получение соединения 29



Промежуточное соединение 29-I получают в качестве промежуточного при получении соединения 26.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 29-I (1,24 г) в сухом толуоле (100 мл) при $-70 \sim -78^\circ\text{C}$ в атмосфере азота (газ) прибавляют 1M DIBAL/эфир (8,35 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при указанной температуре. Затем к раствору при $-60 \sim -70^\circ\text{C}$ прибавляют 5% HCl (водн.) (9 мл) и смесь перемешивают дополнительно в течение 0,5 ч после того, как температура реакции была повышена до 25°C . К раствору прибавляют CH_2Cl_2 (100 мл) и H_2O . Водный слой два раза экстрагируют CH_2Cl_2 . Органические слои объединяют, сушат безводным MgSO_4 и концентрируют, удаляя растворитель в вакууме. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{гексан}=1/2$), получая промежуточное соединение 29-II (620 мг) с выходом 50%.

Раствор триптамина (99 мг) и промежуточного соединения 29-II (170 мг) в CH_3OH (6 мл) нагревают при 60°C в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры к раствору медленно прибавляют NaBH_4 (20 мг) и смесь перемешивают в течение дополнительных 30 мин. Смесь концентрируют, гасят NH_4Cl (водн.), экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой сушат безводным MgSO_4 и концентрируют, получая остаток. Остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{MeOH}=9/1$), получая промежуточное соединение 29-II (150 мг) с выходом 70%.

Промежуточное соединение 29-II (150 мг) в CH_2Cl_2 (2 мл) прибавляют к раствору 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (3 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. К полученному остатку прибавляют 1 M хлористо-водородную кислоту (3 мл) и CH_2Cl_2 (2 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре дополнительно в течение 10 мин. Затем удаляют надосадочную жидкость и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидрохлорид соединения 29 (92 мг) с выходом 70%.

ХИ-МС (M^+1): 541,4.

Пример 30. Получение соединения 30

Соединение 30 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 29.

ХИ-МС (M^+1): 528,3.

Пример 31. Получение соединения 31

Соединение 31 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

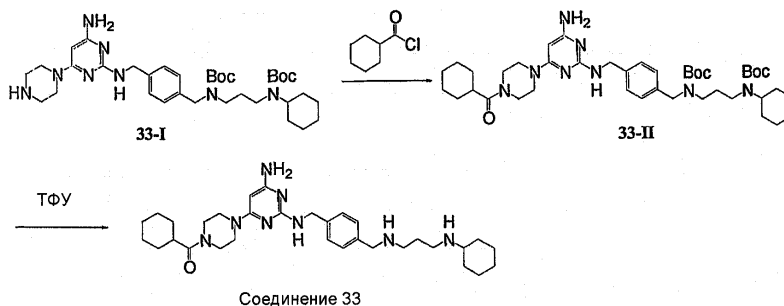
ХИ-МС (M^{+1}): 481,4.

Пример 32. Получение соединения 32

Соединение 32 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

ХИ-МС (M^{+1}): 547,4.

Пример 33. Получение соединения 33

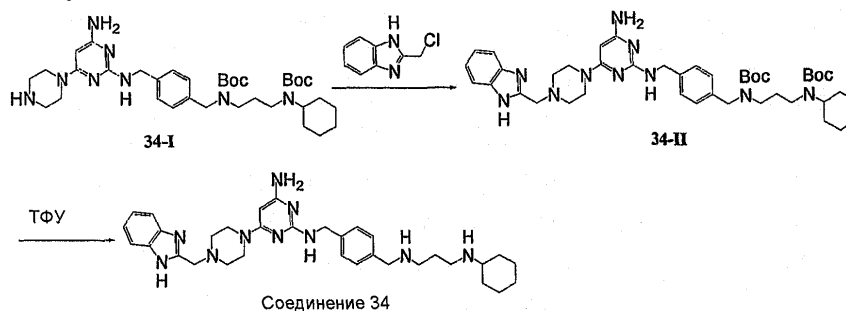


Промежуточное соединение 33-I получают в качестве промежуточного соединения при получении соединения 21.

Диизопропилэтиламин (0,1 мл) и циклогексанкарбонилхлорид (55 мг) прибавляют к раствору промежуточного соединения 33-I (200 мг) в CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрируют, удаляя растворитель. Полученную смесь растворяют в $CHCl_3$, промывают водой, сушат безводным $MgSO_4$ и концентрируют, получая остаток. Остаток очищают хроматографией на силикагеле ($EtOAc/гексан=1/1$), получая промежуточное соединение 33-II (140 мг) с выходом 60%.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (3 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 33-II (140 мг) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. К остатку прибавляют 1 М хлористо-водородную кислоту (3 мл) и CH_2Cl_2 (2 мл). Полученную смесь перемешивают дополнительно в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидрохлорид соединения 33 (100 мг) с выходом 80%. ХИ-МС (M^{+1}): 563,4.

Пример 34. Получение соединения 34

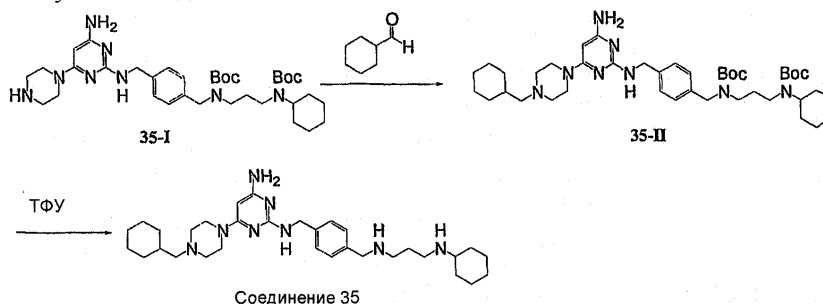


Промежуточное соединение 34-I получают в качестве промежуточного при получении соединения 21. Промежуточное соединение 34-I (166 мг) сначала растворяют в CH_3CN (10 мл). Затем к полученному раствору прибавляют 2-хлорметилбензимидазол (42 мг) и K_2CO_3 (79 мг). После перемешивания смеси в течение 48 ч при комнатной температуре ее фильтруют и концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле ($EtOAc/MeOH=10/1$), получая промежуточное соединение 34-II (70 мг) с выходом 35%.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (2 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 34-II (70 мг) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. К полученному остатку прибавляют 1 М хлористо-водородную кислоту (2 мл) и CH_2Cl_2 (1 мл). Смесь перемешивают дополнительно в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость, и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидрохлорид соединения 34 (50 мг) с выходом 80%.

ХИ-МС (M^{+1}): 583,4.

Пример 35. Получение соединения 35



Промежуточное соединение 35-I получают в качестве промежуточного при получении соединения 21.

К раствору промежуточного соединения 35-I (166 мл) в MeOH (10 мл) прибавляют $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (215 мг) и циклогексанкарбальдегид (57 мг). Затем добавляют несколько капель уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 48 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. Полученную смесь растворяют в CH_2Cl_2 и гасят насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Водный слой отделяют и экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои затем промывают водой, сушат безводным MgSO_4 , фильтруют, концентрируют, получая остаток. Остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc/гексан}=2/1$), получая промежуточное соединение 35-II (120 мг) с выходом 65%.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (3 мл) прибавляют раствору промежуточного соединения 35-II (120 мг) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. К остатку прибавляют 1 М хлористо-водородную кислоту (3 мл) и CH_2Cl_2 (2 мл). Смесь перемешивают в течение дополнительных 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидрохлорид соединения 35 (85 мг) с выходом 80%.

ХИ-МС (M^+1): 549,4.

Пример 36. Получение соединения 36

Соединение 36 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 35.

ХИ-МС (M^+1): 543,4.

Пример 37. Получение соединения 37

Соединение 37 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

ХИ-МС (M^+1): 563,4.

Пример 38. Получение соединения 38

Соединение 38 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

ХИ-МС (M^+1): 564,4.

Пример 39. Получение соединения 39

Соединение 39 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

ХИ-МС (M^+1): 566,4.

Пример 40. Получение соединения 40

Соединение 40 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

ХИ-МС (M^+1): 587,4.

Пример 41. Получение соединения 41

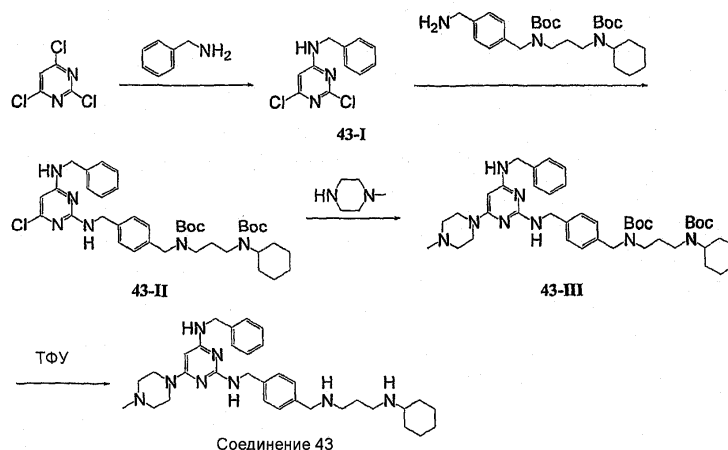
Соединение 41 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 33.

ХИ-МС (M^+1): 523,4.

Пример 42. Получение соединения 42

Соединение 42 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 33. ХИ-МС (M^+1): 557,4.

Пример 43. Получение соединения 43



Промежуточное соединение 43-I получают с выходом 45% способом, аналогичным описанному в первом абзаце примера 10, используя в качестве исходного вещества бензиламин (645 мг).

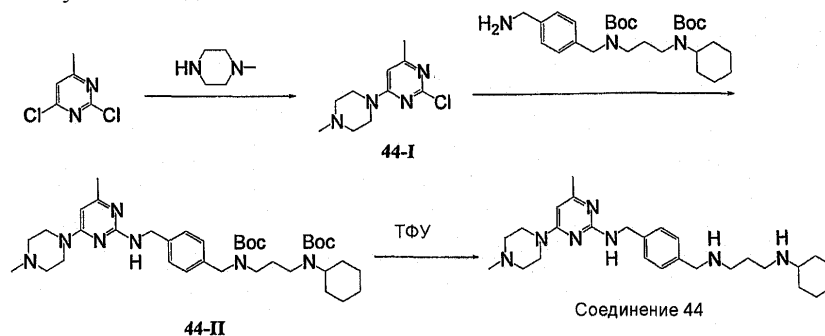
Диизопрлилэтиламин (0,27 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 43-I (625 мг), промежуточного соединения 8-III, полученного в примере 8 (741 мг), и NaI (275 мг) в 1-пентаноле (20 мл). Реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 24 ч и концентрируют, удаляя растворитель в вакууме. Полученную смесь растворяют в CH_2Cl_2 , промывают водой, сушат безводным MgSO_4 и концентрируют, получая остаток. Остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc/гексан}=1/3$), получая промежуточное соединение 43-II (1,100 мг) с выходом 65%.

Раствор промежуточного соединения 43-II (200 мг) и N-метилпиперазина (2,000 мг) в 1-пентаноле (1 мл) перемешивают при 120°C в течение 4 ч. Затем в вакууме удаляют растворитель. Полученную смесь растворяют в CHCl_3 , промывают водой, сушат безводным MgSO_4 и концентрируют, получая остаток. Остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc/MeOH}=20/1$), получая промежуточное соединение 43-III (215 мг) с выходом 70%.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (4 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 43-III (215 мг) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. К остатку прибавляют 1 М хлористо-водородную кислоту (4 мл) и CH_2Cl_2 (2 мл). Смесь перемешивают еще в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидрохлорид соединения 43 (150 мг) с выходом 80%.

ХИ-МС (M^+1): 557,4.

Пример 44. Получение соединения 44.



1-Метилпиперазин (0,76 г) и Et_3N (0,8 мл) прибавляют к раствору 2,4-дихлор-6-метилпиримидина (1 г) в EtOH (60 мл). Реакционный раствор перемешивают при 0°C в течение 1 ч и затем дают ему нагреться до комнатной температуры в течение 3 ч. Раствор концентрируют, получая остаток, который очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc/MeOH}=6/1$), получая промежуточное соединение 44-I (0,76 г) с выходом 55%.

Диизопрлилэтиламин (0,25 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 44-I (300 мг), промежуточного соединения 8-III, полученного в примере 8 (689 мг), и NaI (260 мг) в 1-пентаноле (20 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при 120°C и концентрируют, удаляя растворитель в вакууме. Полученную смесь растворяют в CH_2Cl_2 , промывают водой, сушат безводным MgSO_4 и концентрируют, получая остаток, который очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc/MeOH}=5/1$), получая промежуточное соединение 44-II (530 мг) с выходом 60%.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (3 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 44-II (150 мг) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. К остатку прибавляют 1 М хлористо-водородную кислоту (3 мл) и CH_2Cl_2

(2 мл). Смесь перемешивают еще в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидрохлорид соединения 44 (100 мг) с выходом 80%.

ХИ-МС (M^{+1}): 466,4.

Пример 45. Получение соединения 45

Соединение 45 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 43.

ХИ-МС (M^{+1}): 493,3.

Пример 46. Получение соединения 46

Соединение 46 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 43.

ХИ-МС (M^{+1}): 587,4.

Пример 47. Получение соединения 47

Соединение 47 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

ХИ-МС (M^{+1}): 549,4.

Пример 48. Получение соединения 48

Соединение 48 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

ХИ-МС (M^{+1}): 524,4.

Пример 49. Получение соединения 49

Соединение 49 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

ХИ-МС (M^{+1}): 521,4.

Пример 50. Получение соединения 50:

Соединение 50 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 43.

ХИ-МС (M^{+1}): 550,4.

Пример 51. Получение соединения 51

Соединение 51 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 43.

ХИ-МС (M^{+1}): 580,4.

Пример 52. Получение соединения 52

Соединение 52 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 43.

ХИ-МС (M^{+1}): 567,4.

Пример 53. Получение соединения 53

Соединение 53 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

ХИ-МС (M^{+1}): 542,4.

Пример 54. Получение соединения 54

Соединение 54 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

ХИ-МС (M^{+1}): 548,4.

Пример 55. Получение соединения 55

Соединение 55 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

ХИ-МС (M^{+1}): 520,4.

Пример 56. Получение соединения 56

Соединение 56 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

ХИ-МС (M^{+1}): 562,5.

Пример 57. Получение соединения 57

Соединение 57 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

ХИ-МС (M^{+1}): 508,4.

Пример 58. Получение соединения 58

Соединение 58 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

ХИ-МС (M^{+1}): 496,4.

Пример 59. Получение соединения 59

Соединение 59 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соедине-

ния 44.

ХИ-МС (M^+1): 534,4.

Пример 60. Получение соединения 60

Соединение 60 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

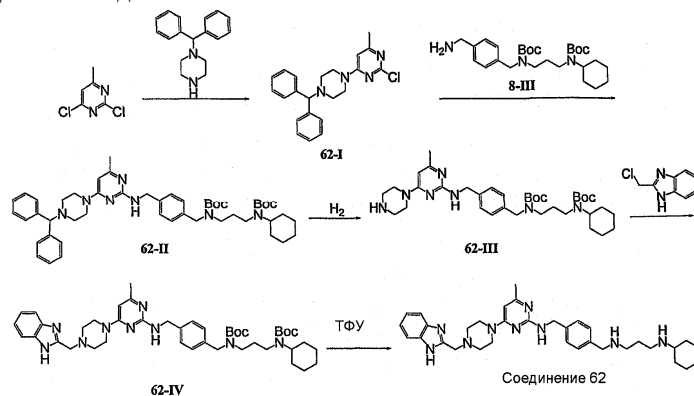
ХИ-МС (M^+1): 556,4.

Пример 61. Получение соединения 61

Соединение 61 способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

ХИ-МС (M^+1): 618,4.

Пример 62. Получение соединения 62



1-(Дифенилметил)пиперазин (3,78 г) и Et_3N (2,3 мл) прибавляют к раствору 2,4-дихлор-6-метилпиридина (2,43 г) в EtOH (200 мл). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч и дают нагреться до комнатной температуры в течение 15 ч. Затем раствор концентрируют, получая остаток, который очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{гексан}=1/5$), получая промежуточное соединение 62-I (4,0 г) с выходом 70%.

Диизопропилэтиламин (4,09 г) прибавляют к раствору промежуточного соединения 92-I (4,0 г), промежуточного соединения 8-III, полученного в примере 8 (5,29 г), и NaI (2,38 г) в 1-пентаноле (10 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 ч при 140°C и концентрируют, удаляя растворитель в вакууме. Полученную смесь растворяют в CH_2Cl_2 , промывают водой, сушат безводным MgSO_4 , концентрируют, получая остаток, который очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{гексан}=1/1$), получая промежуточное соединение 62-II (2,7 г) с выходом 31%.

Раствор промежуточного соединения 62-II (2,7 г) и Pd/C (2,0 г) в изопропанол (30 мл) перемешивают в атмосфере H_2 (из камеры) при 60°C в течение 3 ч и затем фильтруют через колонку с целитом и концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{MeOH}=10/1$), получая промежуточное соединение 62-III (1,1 г) с выходом 50%.

Промежуточное соединение 62-III (200 мг) сначала растворяют в CH_3CN (10 мл). Затем к полученному раствору прибавляют 2-хлорметилбензимидазол (51 мг) и K_2CO_3 (86 мг) и смесь перемешивают в течение 48 ч при комнатной температуре, фильтруют и концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{MeOH}=10/1$), получая промежуточное соединение 62-IV (100 мг) с выходом 42%.

Раствор 20% $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 62-IV (100 мг) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. К остатку прибавляют 1 М хлористо-водородную кислоту (3 мл) и CH_2Cl_2 (2 мл). Смесь перемешивают еще в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидрохлорид соединения 62 (100 мг) с выходом 84%.

ХИ-МС (M^+1): 582,4.

Пример 63. Получение соединения 63

Соединение 63 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

ХИ-МС (M^+1): 572,4.

Пример 64. Получение соединения 64

Соединение 64 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

ХИ-МС (M^+1): 576,4.

Пример 65. Получение соединения 65

Соединение 65 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

ХИ-МС (M^+1): 525,4.

Пример 66. Получение соединения 66

Соединение 66 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

ХИ-МС (M^+1): 535,4.

Пример 67. Получение соединения 67

Соединение 67 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

ХИ-МС (M^+1): 569,4.

Пример 68. Получение соединения 68

Соединение 68 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

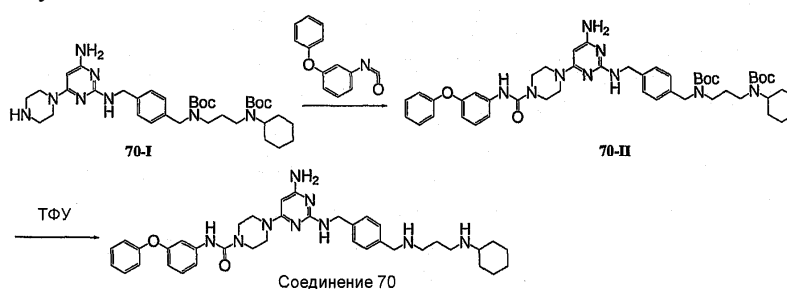
ХИ-МС (M^+1): 525,4.

Пример 69. Получение соединения 69

Соединение 69 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

ХИ-МС (M^+1): 547,3.

Пример 70. Получение соединения 70



Промежуточное соединение 70-I получают при получении соединения 21.

Раствор промежуточного соединения 70-I (150 мг), 3-феноксифенилизоцианата (48 мг) и Et_3N (46 мг) в CH_2Cl_2 (15 мл) перемешивают при $25^\circ C$ в течение ночи и затем концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле ($EtOAc/MeOH=20/1$), получая промежуточное соединение 70-II (163 мг) с выходом 82%.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (3 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 70-II (163 мг) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. К остатку прибавляют 1 М хлористо-водородную кислоту (3 мл) и CH_2Cl_2 (2 мл). Смесь перемешивают еще в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидрохлорид соединения 70 (164 мг) с выходом 86%.

ХИ-МС (M^+1): 664,4.

Пример 71. Получение соединения 71

Соединение 71 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

ХИ-МС (M^+1): 597,4.

Пример 72. Получение соединения 72

Соединение 72 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

ХИ-МС (M^+1): 468,3.

Пример 73. Получение соединения 73

Соединение 73 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

ХИ-МС (M^+1): 530,4.

Пример 74. Получение соединения 74

Соединение 74 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 35.

ХИ-МС (M^+1): 523,4.

Пример 75. Получение соединения 75

Соединение 75 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 35.

ХИ-МС (M^+1): 537,4.

Пример 76. Получение соединения 76

Соединение 76 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

- ХИ-МС (M^+1): 566,4.
 Пример 77. Получение соединения 77
 Соединение 77 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.
- ХИ-МС (M^+1): 386.
 Пример 78. Получение соединения 78
 Соединение 78 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.
- ХИ-МС (M^+1): 565,4.
 Пример 79. Получение соединения 79
 Соединение 79 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 70.
- ХИ-МС (M^+1): 640,4.
 Пример 80. Получение соединения 80
 Соединение 80 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 33.
- ХИ-МС (M^+1): 537,4.
 Пример 81. Получение соединения 81
 Соединение 81 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 33.
- ХИ-МС (M^+1): 537,4.
 Пример 82. Получение соединения 82
 Соединение 82 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 33.
- ХИ-МС (M^+1): 521,4.
 Пример 83. Получение соединения 83
 Соединение 83 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 33.
- ХИ-МС (M^+1): 586,4.
 Пример 84. Получение соединения 84
 Соединение 84 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.
- ХИ-МС (M^+1): 524,4.
 Пример 85. Получение соединения 85
 Соединение 85 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.
- ХИ-МС (M^+1): 546,3.
 Пример 86. Получение соединения 86
 Соединение 86 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 70.
- ХИ-МС (M^+1): 552,4.
 Пример 87. Получение соединения 87
 Соединение 87 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 35.
- ХИ-МС (M^+1): 523,4.
 Пример 88. Получение соединения 88
 Соединение 88 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 35.
- ХИ-МС (M^+1): 509,4.
 Пример 89. Получение соединения 89
 Соединение 89 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 43.
- ХИ-МС (M^+1): 475,3.
 Пример 90. Получение соединения 90
 Соединение 90 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.
- ХИ-МС (M^+1): 453,4.
 Пример 91. Получение соединения 91
 Соединение 91 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.
- ХИ-МС (M^+1): 494,4.

Пример 92. Получение соединения 92

Соединение 92 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 34.

ХИ-МС (M^+1): 601,4.

Пример 93. Получение соединения 93

Соединение 93 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 34.

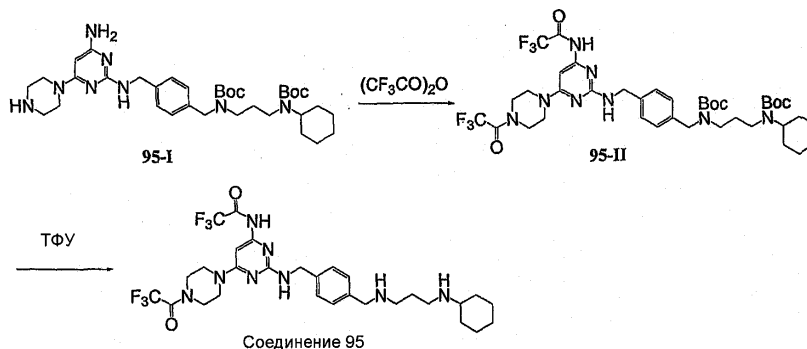
ХИ-МС (M^+1): 535,4.

Пример 94. Получение соединения 94

Соединение 94 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 33.

ХИ-МС (M^+1): 577,4.

Пример 95. Получение соединения 95



Промежуточное соединение 95-I получают при получении соединения 21.

Раствор промежуточного соединения 95-I (150 мг), ангидрид трифторуксусной кислоты (240 мг) и Et₃N (230 мг) в CH₂Cl₂ (10 мл) перемешивают при 25°C в течение ночи и затем концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=20/1), получая промежуточное соединение 95-II (148 мг) с выходом 76%.

Раствор 20% ТФУ/CH₂Cl₂ (3 мл) прибавляют к раствору соединения 95-II (148 мг) в CH₂Cl₂ (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. К остатку прибавляют 1 М хлористо-водородную кислоту (3 мл) и CH₂Cl₂ (2 мл). Смесь перемешивают в течение еще 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидрохлорид соединения 95 (127 мг) с выходом 92%.

ХИ-МС (M^+1): 645,3.

Пример 96. Получение соединения 96

Соединение 96 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 43.

ХИ-МС (M^+1): 515,4.

Пример 97. Получение соединения 97

Соединение 97 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 43.

ХИ-МС (M^+1): 519,3.

Пример 98. Получение соединения 98

Соединение 98 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 43.

ХИ-МС (M^+1): 511,3.

Пример 99. Получение соединения 99

Соединение 99 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 43.

ХИ-МС (M^+1): 459,3.

Пример 100. Получение соединения 100

Соединение 100 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 43.

ХИ-МС (M^+1): 638,5.

Пример 101. Получение соединения 101

Соединение 101 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 43.

ХИ-МС (M^+1): 605,5.

Пример 102. Получение соединения 102

Соединение 102 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 43.

ХИ-МС (M^+1): 553,4.

Пример 103. Получение соединения 103

Соединение 103 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

ХИ-МС (M^+1): 549,4.

Пример 104. Получение соединения 104

Соединение 104 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

ХИ-МС (M^+1): 523,4.

Пример 105. Получение соединения 105

Соединение 105 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

ХИ-МС (M^+1): 524,4.

Пример 106. Получение соединения 106

Соединение 106 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 33.

ХИ-МС (M^+1): 580,4.

Пример 107. Получение соединения 107

Соединение 107 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

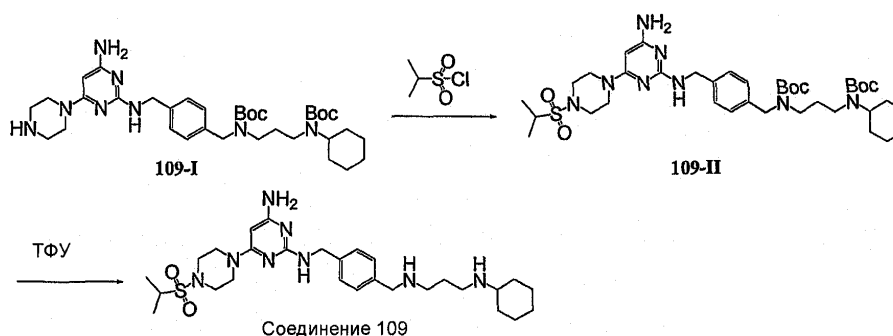
ХИ-МС (M^+1): 580,4.

Пример 108. Получение соединения 108

Соединение 108 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

ХИ-МС (M^+1): 563,4.

Пример 109. Получение соединения 109



Промежуточное соединение 109-I получают при получении соединения 21.

Раствор промежуточного соединения 109-I (100 мг), изопропилсульфонилхлорида (35 мг) и Et_3N (30 мг) в CH_2Cl_2 (10 мл) перемешивают при 25°C в течение ночи и затем концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле ($EtOAc/MeOH=20/1$), получая промежуточное соединение 109-II (100 мг) с выходом 86%.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (3 мл) прибавляют к раствору соединения 109-II (100 мг) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. К остатку прибавляют 1 М хлористо-водородную кислоту (3 мл) и CH_2Cl_2 (2 мл). Смесь перемешивают в течение еще 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость, и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидрохлорид соединения 109 (80 мг) с выходом 87%.

ХИ-МС (M^+1): 559,3.

Пример 110. Получение соединения 110

Соединение 110 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 70.

ХИ-МС (M^+1): 602,4.

Пример 111. Получение соединения 111

Соединение 111 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 70.

ХИ-МС (M^+1): 582,4.

Пример 112. Получение соединения 112

Соединение 112 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

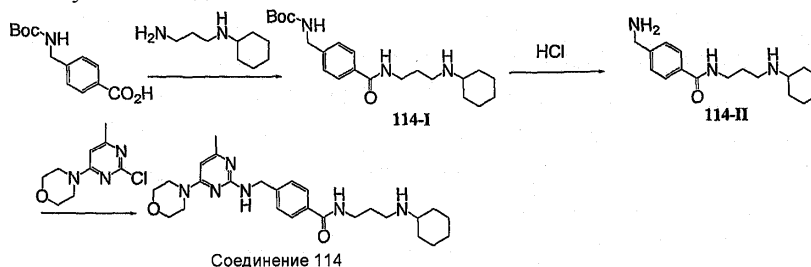
ХИ-МС (M^+1): 537,4.

Пример 113. Получение соединения 113

Соединение 113 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 33.

ХИ-МС (M^+1): 563,4.

Пример 114. Получение соединения 114



4-(трет-Бутоксикарбониламинометил)бензойную кислоту (1,000 мг) растворяют в CH_2Cl_2 (50 мл). К полученному раствору последовательно прибавляют N-циклогексил-1,3-пропандиамин (745 мг), гидрат 1-гидроксibenзотриазола (HOBt, 645 мг), 4-метилморфолин (1,607 мг) и гидрохлорид 1-(3-(диметиламино)пропил)-3-этилкарбодиимида (EDC, 740 мг).

Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 18 ч и затем распределяют между водой (150 мл) и EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют.

Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=20/1), получая промежуточное соединение 114-I (1000 мг) с выходом 65%.

Раствор HCl в эфире (1,0 M, 20 мл) прибавляют к раствору продукта 114-I (1000 мг) в MeOH (10 мл) при 25°C . Смесь перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидрохлорид промежуточного соединения 114-II (743 мг) с выходом 73%.

Диизопропилэтиламин (134 мг) прибавляют к раствору промежуточного соединения 114-II (250 мг), промежуточного соединения 90-I, полученного в примере 90 (184 мг), и NaI (22 мг) в 1-пентаноле (5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 ч при 140°C и концентрируют, удаляя растворитель в вакууме. Полученную смесь растворяют в CH_2Cl_2 , промывают водой, сушат безводным MgSO_4 , концентрируют и получают остаток, который очищают хроматографией на силикагеле (21% NH_3 (водн.)/MeOH=1/15), получая соединение 114 (213 мг) с выходом 53%.

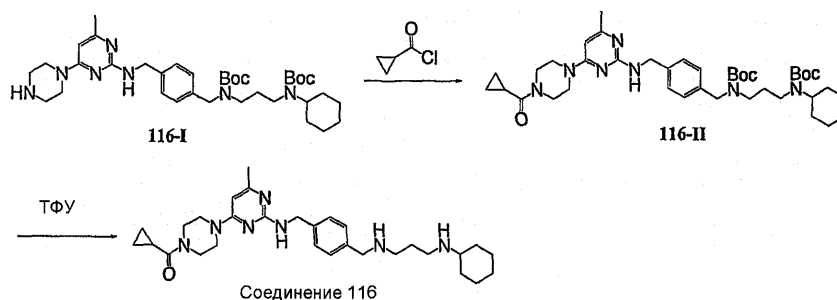
ХИ-МС (M^+1): 467,3.

Пример 115. Получение соединения 115

Соединение 115 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

ХИ-МС (M^+1): 536,4.

Пример 116. Получение соединения 116



Промежуточное соединение 116-I получают при получении соединения 62.

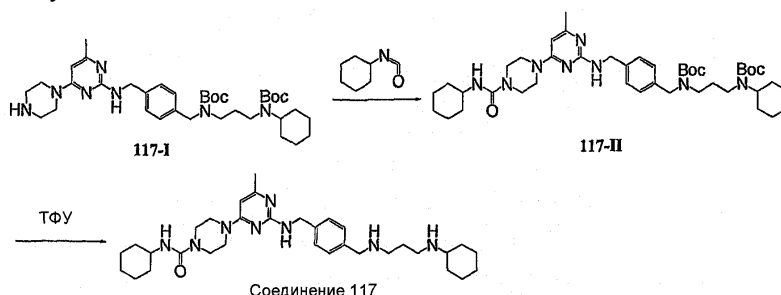
К раствору промежуточного соединения 116-I (200 мг) в CH_2Cl_2 (10 мл) прибавляют Et_3N (0,18 мл) и циклопропилкарбонилхлорид (96 мг). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрируют, удаляя растворитель. Полученную смесь растворяют в CHCl_3 , промывают водой, сушат безводным MgSO_4 , концентрируют и получают остаток, который очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/1), получая промежуточное соединение 116-II (126 мг) с выходом 57%.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (3 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 116-II (126 мг) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. К остатку прибавляют 1 M хлористо-водородную кислоту (3 мл) и

CH_2Cl_2 (2 мл). Полученную смесь перемешивают в течение еще 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидроклорид соединения 116 (93 мг) с выходом 80%.

ХИ-МС (M^+1): 520,4.

Пример 117. Получение соединения 117



Промежуточное соединение 117-I получают при получении соединения 62.

Раствор промежуточного соединения 117-I (200 мг), циклогексилизоцианат (42 мг) и Et_3N (62 мг) в CH_2Cl_2 (10 мл) перемешивают при 25°C в течение ночи и затем концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{MeOH}=20/1$), получая промежуточное соединение 117-II (172 мг) с выходом 72%.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (3 мл) прибавляют к раствору соединения 117-II (172 мг) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. К остатку прибавляют 1 М хлористо-водородную кислоту (3 мл) и CH_2Cl_2 (2 мл). Смесь перемешивают в течение еще 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость, и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидроклорид соединения 117 (145 мг) с выходом 91%.

ХИ-МС (M^+1): 577,4.

Пример 118. Получение соединения 118

Соединение 118 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 117.

ХИ-МС (M^+1): 551,4.

Пример 119. Получение соединения 119

Соединение 119 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 116.

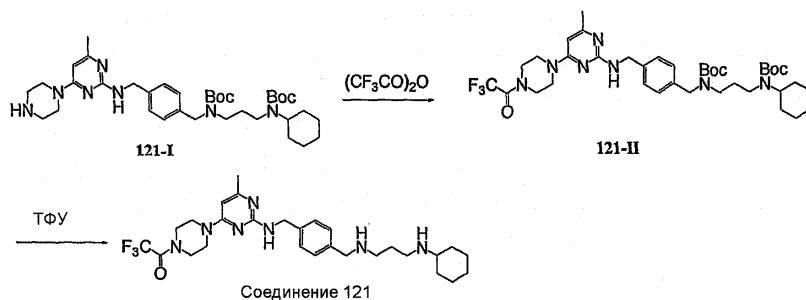
ХИ-МС (M^+1): 565,4.

Пример 120. Получение соединения 120

Соединение 120 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 117.

ХИ-МС (M^+1): 551,4.

Пример 121. Получение соединения 121



Промежуточное соединение 121-I получают при получении соединения 62.

Раствор промежуточного соединения 121-I (200 мг), трифторуксусный ангидрид (257 мг) и Et_3N (155 мг) в CH_2Cl_2 (10 мл) перемешивают при 25°C в течение ночи и затем концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{MeOH}=15/1$), получая промежуточное соединение 121-II (163 мг) с выходом 71%.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (3 мл) прибавляют к раствору соединения 121-II (163 мг) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. К остатку прибавляют 1 М хлористо-водородную кислоту (3 мл) и CH_2Cl_2 (2 мл). Смесь перемешивают в течение еще 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидроклорид соединения 121 (127 мг) с выходом 84%.

Соединение 137 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

ХИ-МС (M^+1): 496,4.

Пример 138. Получение соединения 138

Соединение 138 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

ХИ-МС (M^+1): 511,4.

Пример 139. Получение соединения 139

Соединение 139 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

ХИ-МС (M^+1): 541,4.

Пример 140. Получение соединения 140

Соединение 140 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 21.

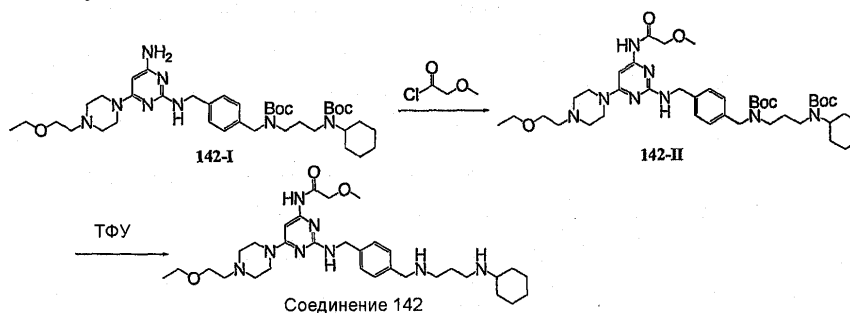
ХИ-МС (M^+1): 510,4.

Пример 141. Получение соединения 141

Соединение 141 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

ХИ-МС (M^+1): 540,4.

Пример 142. Получение соединения 142



Промежуточное соединение 142-I получают при получении соединения 65.

Раствор промежуточного соединения 142-I (200 мг), метоксиацетилхлорид (60 мг), и Et₃N (60 мг) в CH₂Cl₂ (10 мл) перемешивают при 0°C в течение 1 ч и затем дают нагреться до комнатной температуры в течение 3 ч. Раствор затем концентрируют, получая остаток, который очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/1), получая промежуточное соединение 142-II (107 г) с выходом 48%.

Раствор 20% ТФУ/CH₂Cl₂ (3 мл) прибавляют к раствору соединения 142-II (107 мг) в CH₂Cl₂ (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. К остатку прибавляют 1 М хлористо-водородную кислоту (3 мл) и CH₂Cl₂ (2 мл). Смесь перемешивают в течение еще 10 мин при комнатной температуре. Затем удаляют надосадочную жидкость и полученное твердое вещество сушат в вакууме, получая соль - гидрохлорид соединения 142 (92 мг) с выходом 93%.

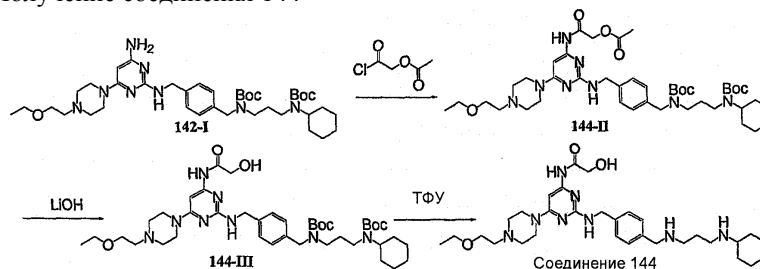
ХИ-МС (M^+1): 597,4.

Пример 143. Получение соединения 143

Соединение 143 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 142.

ХИ-МС (M^+1): 641,4.

Пример 144. Получение соединения 144



Ацетилоксиацетилхлорид (304 мг) прибавляют по каплям к перемешиваемому раствору соединения 142-I (200 мг) и Et₃N (0,3 мл) в CH₂Cl₂ (10 мл) при 0°C в течение 2 ч и получают остаток. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/1), получая промежуточное соединение 144-II (200 мг) с выходом 90%.

Водный 20% раствор LiOH (4 мл) прибавляют к соединению 144-II (200 мг) в ТГФ (5 мл). После пе-

ремешивания в течение 12 ч смесь подкисляют 2M раствором HCl, получая неочищенный продукт, который очищают хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=20/1) и получают промежуточное соединение 144-III (98 мг) с выходом 51%.

Соединение 144-III (98 мг) обрабатывают 20% ТФУ/CH₂Cl₂ (2 мл) при комнатной температуре в течение 12 ч и затем концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле (21% NH₃ (водн.)/MeOH=1/19), получая соединение 144 (65 мг) с выходом 90%. Соединение 144 затем обрабатывают 1 M раствором HCl (2 мл) в CH₂Cl₂ (2 мл) в течение 0,5 ч. Растворители выпаривают и остаток обрабатывают эфиром, фильтруют и получают соль - гидрхлорид соединения 144.

ХИ-МС (M⁺+1): 583,4.

Пример 145. Получение соединения 145

Соединение 145 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения промежуточного соединения 144-II.

ХИ-МС (M⁺+1): 625,5.

Пример 146. Получение соединения 146

Соединение 146 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 144.

ХИ-МС (M⁺+1): 625,5.

Пример 147. Получение соединения 147

Соединение 147 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

ХИ-МС (M⁺+1): 441,3.

Пример 148. Получение соединения 148

Соединение 148 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

ХИ-МС (M⁺+1): 654,0.

Пример 149. Получение соединения 149

Соединение 149 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 116.

ХИ-МС (M⁺+1): 509,8.

Пример 150. Получение соединения 150

Соединение 150 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 116.

ХИ-МС (M⁺+1): 567,7.

Пример 151. Получение соединения 151

Соединение 151 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 116.

ХИ-МС (M⁺+1): 537,7.

Пример 152. Получение соединения 152

Соединение 152 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 116.

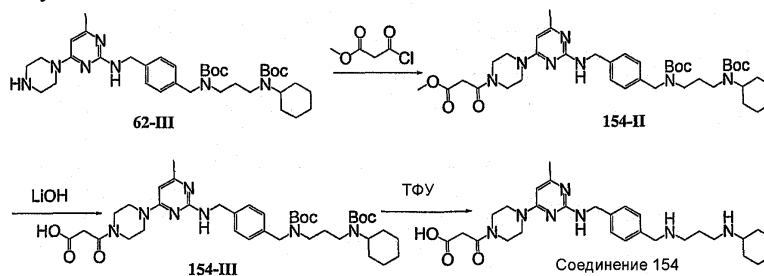
ХИ-МС (M⁺+1): 620,3.

Пример 153. Получение соединения 153

Соединение 153 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 116.

ХИ-МС (M⁺+1): 551,8.

Пример 154. Получение соединения 154



Соединение 154 получают из соединения 62-III способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 144.

ХИ-МС (M⁺+1): 538,4.

Пример 155. Получение соединения 155

Соединение 155 получают из соединения 62-III способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 144.

ХИ-МС (M^+1): 552,4.

Пример 156. Получение соединения 156

Соединение 156 получают из соединения 62-III способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 144.

ХИ-МС (M^+1): 510,3.

Пример 157. Получение соединения 157

Соединение 157 получают из соединения 109-I способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 109.

ХИ-МС (M^+1): 569,4.

Пример 158. Получение соединения 158

Соединение 158 получают из соединения 109-I способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 109.

ХИ-МС (M^+1): 539,4.

Пример 159. Получение соединения 159

Соединение 159 получают из соединения 109-I способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 109.

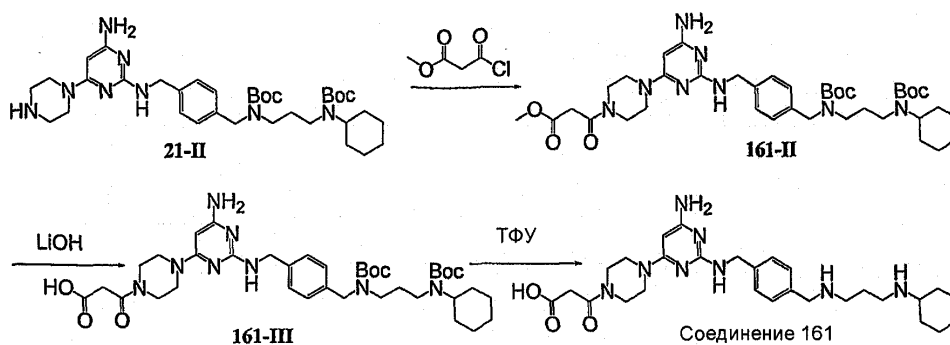
ХИ-МС (M^+1): 525,4.

Пример 160. Получение соединения 160

Соединение 160 получают из соединения 109-I способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 109.

ХИ-МС (M^+1): 567,4.

Пример 161. Получение соединения 161



Соединение 161 получают из соединения 21-II способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 154.

ХИ-МС (M^+1): 539,3.

Пример 162. Получение соединения 162

Соединение 162 получают из соединения 21-II способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 154.

ХИ-МС (M^+1): 511,3.

Пример 163. Получение соединения 163

Соединение 163 получают из соединения 21-II способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 154.

ХИ-МС (M^+1): 511,1.

Пример 164. Получение соединения 164

Соединение 164 получают из соединения 21-II способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 154.

ХИ-МС (M^+1): 511,7.

Пример 165. Получение соединения 165

Соединение 165 получают из соединения 21-II способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 154.

ХИ-МС (M^+1): 539,4.

Пример 166. Получение соединения 166

Соединение 166 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 43.

ХИ-МС (M^+1): 597,4.

Пример 167. Получение соединения 167

Соединение 167 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 43.

ХИ-МС (M^+1): 613,4.

лучения соединения 109.

ХИ-МС (M^+1): 524,3.

Пример 184. Получение соединения 184

Соединение 184 получают из соединения 109-I способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 109.

ХИ-МС (M^+1): 565,3.

Пример 185. Получение соединения 185

Соединение 185 получают из соединения 109-I способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 109.

ХИ-МС (M^+1): 550,3.

Пример 186. Получение соединения 186

Соединение 186 получают из соединения 109-I способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 109.

ХИ-МС (M^+1): 547,4.

Пример 187. Получение соединения 187

Соединение 187 получают из соединения 35-I способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 35.

ХИ-МС (M^+1): 533,4.

Пример 188. Получение соединения 188

Соединение 188 получают из соединения 33-I способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 33.

ХИ-МС (M^+1): 537,4.

Пример 189. Получение соединения 189

Соединение 189 получают из соединения 33-I способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 33.

ХИ-МС (M^+1): 583,4.

Пример 190. Получение соединения 190

Соединение 190 получают из соединения 33-I способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 33.

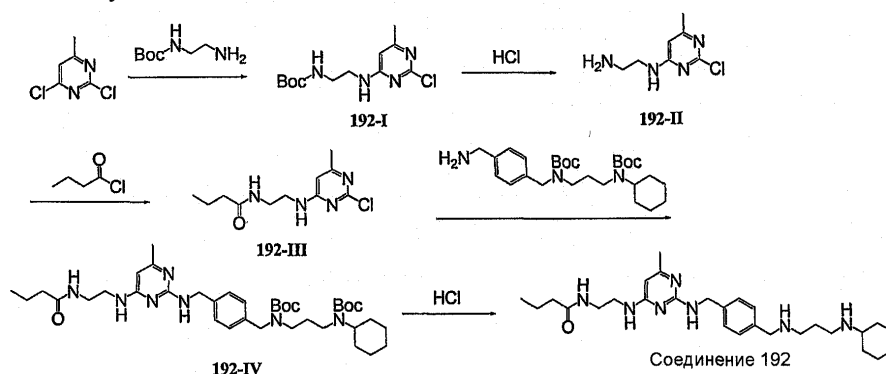
ХИ-МС (M^+1): 537,4.

Пример 191. Получение соединения 191

Соединение 191 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 44.

ХИ-МС (M^+1): 463,2.

Пример 192. Получение соединения 192



трет-Бутоксикарбониламиноэтиламин (5,4 г) прибавляют к раствору 2,4-дихлор-6-метилпиримидина (5 г) в ТГФ (350 мл). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч и затем дают нагреться до комнатной температуры в течение 3 ч. Затем раствор концентрируют, обрабатывают 1 М раствором HCl (40 мл) в MeOH (50 мл) и перемешивают при комнатной температуре еще в течение 8 ч. Раствор затем опять концентрируют. Полученный в результате остаток затем нейтрализуют действием NH_4OH и экстрагируют CH_2Cl_2 . Раствор концентрируют и остаток очищают хроматографией на силикагеле (MeOH в качестве элюента), получая промежуточное соединение 192-II (4,6 г) с выходом 90%.

Бутирилхлорид (430 мг) прибавляют к раствору соединения 192-II (680 мг) в CH_2Cl_2 (35 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч раствор концентрируют и прибавляют 1-пентанол (2 мл). К полученному раствору прибавляют также диизопропилэтиламин (0,2 мл), промежуточное соединение 8-III, полученное в примере 8 (150 мг), и NaI (110 мг), затем раствор перемешивают в течение 24 ч при 120°C . Полученную смесь растворяют в CH_2Cl_2 , промывают водой, сушат безводным MgSO_4 и упаривают, получая 192-IV с выходом 50% после очистки хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=5/1).

Соединение 192-IV (950 мг) обрабатывают 1 М раствором HCl (20 мл) и перемешивают в течение ночи. После удаления супернатанта соединение 192 выделяют фильтрованием.

ХИ-МС (M^{+1}): 498,4.

Пример 193. Получение соединения 193

Соединение 193 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 192.

ХИ-МС (M^{+1}): 493,4.

Пример 194. Получение соединения 194

Соединение 194 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 192.

ХИ-МС (M^{+1}): 542,4.

Пример 195. Получение соединения 195

Соединение 195 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 192.

ХИ-МС (M^{+1}): 510,4.

Пример 196. Получение соединения 196

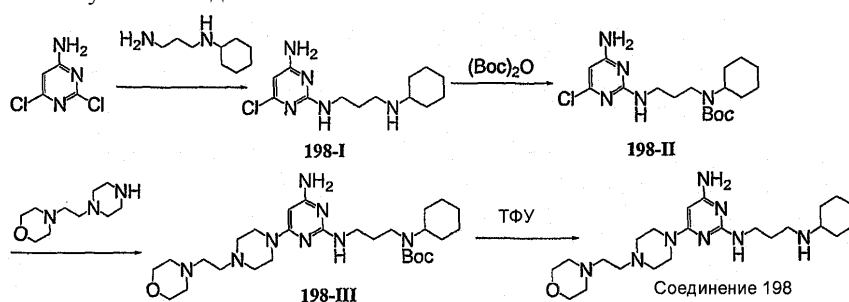
Соединение 196 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 192.

ХИ-МС (M^{+1}): 526,4.

Пример 197. Получение соединения 197

Соединение 197 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 192. ХИ-МС (M^{+1}): 524,4.

Пример 198. Получение соединения 198



2,4-Дихлор-6-аминопиримидин (2,0 г) растворяют в 1-пентаноле (10 мл). Затем прибавляют циклогексиламинопропиламин (1,92 г). Реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 24 ч. Раствор концентрируют и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/3), получая 198-I (1,8 мг) с выходом 52%.

Раствор промежуточного соединения 198-I (1,8 г) подвергают взаимодействию с (Boc)₂O в CH₂Cl₂ (120 мл) в течение 8 ч при 25°C. Раствор концентрируют, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/9), получая чистый 198-II (1,06 г) с выходом 70%.

К соединению 198-II (130 мг) прибавляют N¹-морфолин-N¹-пиперазинэтан (0,3 г). Смесь перемешивают при 120°C в течение 8 ч. Раствор концентрируют, остаток обрабатывают водой и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой собирают, концентрируют, получая неочищенный продукт, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=10/1), получая 198-III (100 мг) с выходом 72%.

Соединение 198-III (100 мг) обрабатывают 20% ТФУ/CH₂Cl₂ (2 мл) в течение 8 ч и затем концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле (21% NH₃(водн.)/MeOH=1/19), получая соединение 198 (69 мг) с выходом 85%. Затем соединение 198 обрабатывают 1 М раствором HCl (2 мл) в CH₂Cl₂ (2 мл) в течение 0,5 ч. После упаривания растворителей остаток обрабатывают эфиром, фильтруют, получая соль - гидрохлорид соединения 198.

ХИ-МС (M^{+1}): 447,4.

Пример 199. Получение соединения 199

Соединение 199 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 197.

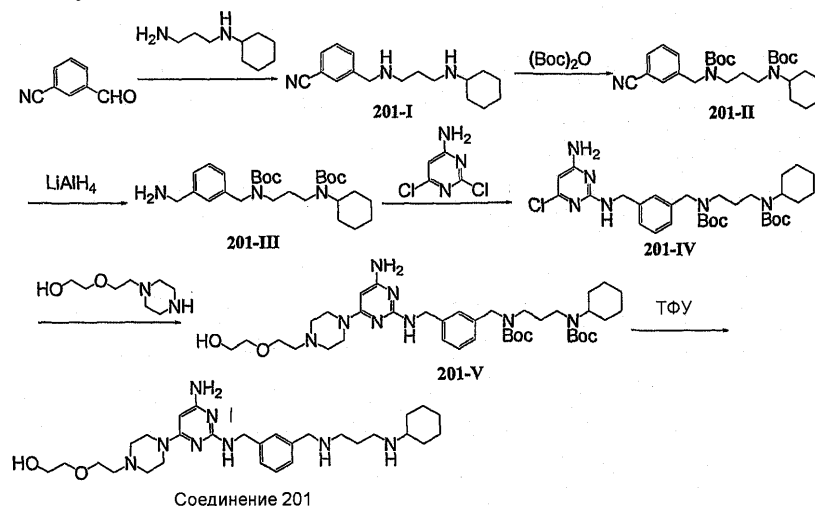
ХИ-МС (M^{+1}): 408,3.

Пример 200. Получение соединения 200

Соединение 200 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 197.

ХИ-МС (M^{+1}): 422,2.

Пример 201. Получение соединения 201



Раствор 3-цианобензилальдегида (1,0 г) и N-циклогексил-1,3-пропандиамина (2,4 г) в CH_3OH (150 мл) нагревают при 60°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры к вышеупомянутому раствору медленно прибавляют NaBH_4 (1,5 г). Смесь перемешивают в течение еще 30 мин. Затем смесь концентрируют, гасят NH_4Cl (водн.) и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органические слои объединяют, сушат безводным MgSO_4 , концентрируют, получая остаток. Остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{Et}_3\text{N}=7/3$), получая промежуточное соединение 201-I (1,6 г) с выходом 80%.

Раствор промежуточного соединения 201-I (1,6 г) и Boc_2O (3,5 г) в CH_2Cl_2 (160 мл) перемешивают при 25°C в течение 15 ч и затем концентрируют. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{гексан}=1/1$) и получают промежуточное соединение 201-II в виде желтого масла (2,36 г) с выходом 85%.

Раствор промежуточного соединения 201-II и LiAlH_4 (2,3 г) в ТГФ (230 мл) перемешивают при 0°C в течение 4 ч. После прибавления $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем раствор фильтруют через слой целлита. Фильтрат сушат над безводным MgSO_4 , концентрируют, получая остаток, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя MeOH в качестве элюента) и получают промежуточное соединение 201-III (1,1 г) с выходом 50%.

Диизопропилэтиламин (1,1 мл) прибавляют к раствору 2,4-дихлор-6-аминопиперидина (0,41 г) и промежуточного соединения 201-III (1,1 г) в 1-пентаноле (10 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 120°C . Растворитель удаляют в вакууме, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{гексан}=3/7$), получая 201-IV (1,0 г) с выходом 65%.

К раствору промежуточного соединения 201-IV (1,0 г) в 1-пентаноле (1 мл) прибавляют N^1 -гидроксиэтоксипиперидин (0,25 г). После перемешивания раствора при 120°C в течение 8 ч его концентрируют. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{MeOH}=4/1$), получая промежуточное соединение 201-V (730 мг) с выходом 60%.

К раствору промежуточного соединения 201-V (0,73 г) в CH_2Cl_2 (2 мл) прибавляют 20% раствор ТФУ/ CH_2Cl_2 (5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($21\% \text{NH}_3$ (водн.)/ $\text{MeOH}=1/19$), получая соединение 201 (434 мг) с выходом 85%. Затем соединение 201 обрабатывают 1 М HCl (4 мл) в CH_2Cl_2 (2 мл) в течение 0,5 ч. После удаления растворителей остаток обрабатывают эфиром, фильтруют и получают соль - гидрохлорид соединения 201.

ХИ-МС (M^+1): 541,3.

Пример 202. Получение соединения 202

Соединение 202 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 200.

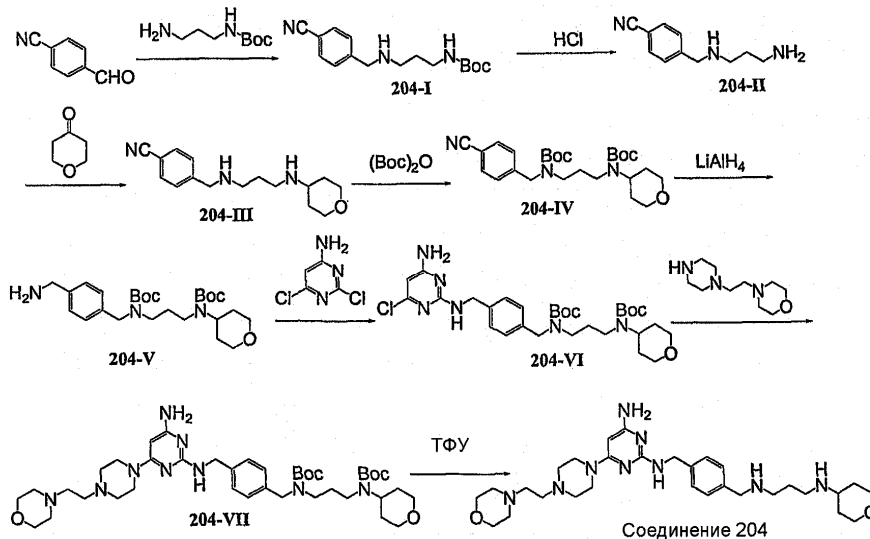
ХИ-МС (M^+1): 566,4.

Пример 203. Получение соединения 203

Соединение 203 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 200.

ХИ-МС (M^+1): 525,4.

Пример 204. Получение соединения 204



Раствор 4-цианобензальдегида (3,0 г) и трет-бутоксикамилопропиламина (3,9 г) в MeOH (60 мл) нагревают при 60°C в течение 6 ч. После охлаждения раствора до комнатной температуры медленно прибавляют NaBH₄ (2,5 г). Смесь перемешивают в течение 30 мин, концентрируют, гасят NH₄Cl (водн.) и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют и концентрируют. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/3), получая промежуточное соединение 204-I (5,8 г) с выходом 88%.

Раствор промежуточного соединения 204-I (5,8 г) и 1 М HCl (40 мл) в MeOH (50 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем раствор концентрируют, полученный остаток нейтрализуют NH₄OH и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют и концентрируют. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя MeOH в качестве элюента), получая промежуточное соединение 204-II (3,4 г) с выходом 90%.

К раствору соединения 204-II (3,5 г) в MeOH (50 мл) прибавляют тетрагидро-4H-пиран-4-он (2 г). Затем раствор нагревают при 60°C в течение 6 ч. После охлаждения раствора до комнатной температуры медленно прибавляют NaBH₄ (1,85 г). Смесь перемешивают в течение 30 мин, затем ее концентрируют, гасят NH₄Cl (водн.) и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют и концентрируют. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=1/1), получая промежуточное соединение 204-III (3,5 г) с выходом 70%.

Раствор промежуточного соединения 204-III (12,99 г) и Boc₂O (20,76 г) в 1,4-диоксане (200 мл) и H₂O (100 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч и затем концентрируют. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/3), получая промежуточное соединение 204-IV (21,5 г) с выходом 95%.

LiAlH₄ (8,6 г) прибавляют к раствору промежуточного соединения 204-IV (21,5 г) в ТГФ (500 мл) и эфире (500 мл). Раствор перемешивают при 0°C в течение 2 ч, затем его обрабатывают насыщенным водным раствором NH₄Cl, экстрагируют CH₂Cl₂ и концентрируют. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя MeOH в качестве элюента), получая промежуточное соединение 204-V (13,0 г) с выходом 60%.

Раствор промежуточного соединения 204-V (7,6 г) в 1-пентаноле (50 мл) подвергают взаимодействию с 2,4-дихлор-6-аминопиридином (3,1 г) при 120°C в течение 12 ч. Затем растворитель удаляют, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=5/1), получая промежуточное соединение 204-VI (7,2 г) с выходом 75%.

Промежуточное соединение 204-VI (400 мг) прибавляют к N¹-морфолин-N¹'-пиперазинэтану (470 мг) в 1-пентаноле (1 мл). Реакционную смесь нагревают при 120°C в течение 12 ч. Растворитель затем удаляют в вакууме, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=1/1) и получают промежуточное соединение 204-VII (386 мг) с выходом 76%.

Раствор 20% ТФУ/CH₂Cl₂ (3 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 204-VI (386 мг) в CH₂Cl₂ (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 8 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (21% NH₃(водн.)/MeOH=1/19), получая соединение 204 (256 мг) с выходом 85%. Соединение 204 затем обрабатывают 1 М HCl (3 мл) в CH₂Cl₂ (1 мл) в течение 0,5 ч. После удаления растворителей остаток обрабатывают эфиром и фильтруют, получая соль - гидрохлорид соединения 204.

ХИ-МС (M⁺+1): 568,4.

Пример 205. Получение соединения 205

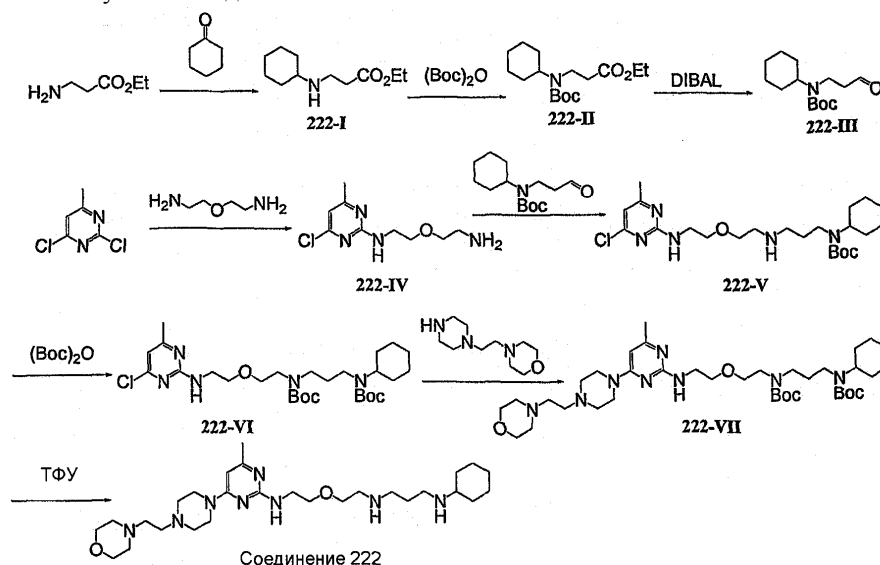
Соединение 205 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соедине-

Пример 221. Получение соединения 221

Соединение 221 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 204.

ХИ-МС (M^+1): 537,4.

Пример 222. Получение соединения 222



К раствору этил(2-аминометил)ацетата (25,5 г) и циклогексанона (24,45 г) в CH_2Cl_2 (200 мл) и MeOH (300 мл) прибавляют $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (52,68 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем прибавляют насыщенный водный раствор NaHCO_3 , смесь экстрагируют EtOAc, сушат над безводным MgSO_4 и фильтруют. Затем удаляют растворитель, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/1), получая промежуточное соединение 222-I (32,9 г) с выходом 76%.

Раствор промежуточного соединения 222-II (32,9 г) и Boc_2O (36,0 г) в CH_2Cl_2 (300 мл) перемешивают при 25°C в течение ночи.

Затем раствор концентрируют, полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/9), получая промежуточное соединение 222-II (39,5 г) с выходом 80%.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 222-II (15 г) в сухом толуоле (500 мл) прибавляют 1M DIBAL/эфир (85 мл) при температуре -70~-78°C в атмосфере N_2 (газ). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при указанной выше температуре. Затем к раствору прибавляют 5% HCl (водн.) (85 мл) при температуре -60~-70°C и смесь перемешивают еще в течение 0,5 ч после повышения температуры реакции до 25°C. Водный слой дважды экстрагируют CH_2Cl_2 . Органические слои объединяют, сушат безводным MgSO_4 и концентрируют, удаляя растворитель в вакууме. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/5), получая промежуточное соединение 222-III (7,7 г) с выходом 60%.

Ди-2-аминоэтиловый эфир (1,0 г) медленно прибавляют к перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-6-метилпиримидина (2,0 г) в ТГФ (15 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч и реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Затем раствор концентрируют, полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=1/1), получая промежуточное соединение 222-IV (1,5 г) с выходом 53%.

Раствор промежуточного соединения 222-IV (0,7 г) и промежуточного соединения 222-III (0,77 г) в MeOH (60 мл) перемешивают при 60°C в течение 8 ч. Затем прибавляют раствор NaBH_4 (0,17 г) при 0°C. После перемешивания раствора в течение 0,5 ч прибавляют насыщенный водный раствор NH_4Cl и смесь экстрагируют EtOAc, сушат над безводным MgSO_4 и фильтруют. Раствор затем концентрируют, полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=2/1), получая промежуточное соединение 222-V (356 мг) с выходом 25%.

Раствор промежуточного соединения 222-V (356 мг) и Boc_2O (180 мг) в CH_2Cl_2 (10 мл) перемешивают при 25°C в течение ночи.

Затем раствор концентрируют, полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/5), получая промежуточное соединение 222-VI (410 мг) с выходом 95%.

N^1 -Морфолин- N^1 -пиперазинтан (221 мг) прибавляют к раствору промежуточного соединения 222-VI (210 мг) в 1-пентаноле (1 мл). Смесь перемешивают при 120°C в течение 12 ч, затем концентрируют, полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=10/1), получая промежуточное соединение 222-VII (100 мг) с выходом 37%.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (2 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 222-VII (100

мг) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 8 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (21% NH_3 (водн.)/ MeOH =1/19), получая соединение 222 (65 мг) с выходом 90%. Соединение 222 затем обрабатывают 1 М HCl (2 мл) в CH_2Cl_2 (1 мл) в течение 0,5 ч. После удаления растворителей остаток обрабатывают эфиром, фильтруют и получают соль - гидрохлорид соединения 222.

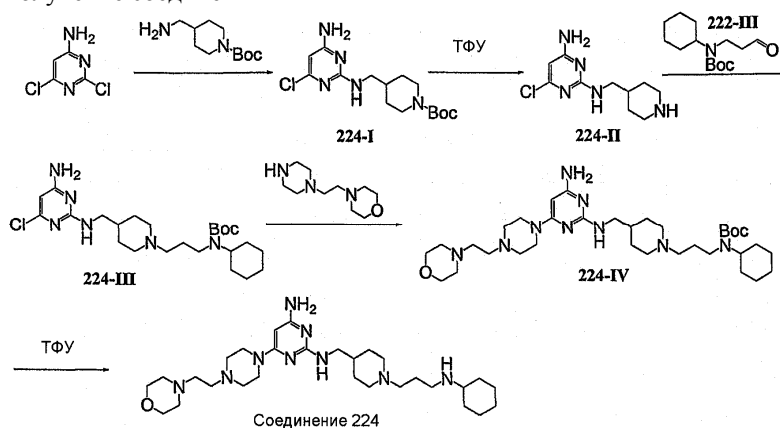
ХИ-МС (M^+ +1): 533,4.

Пример 223. Получение соединения 223

Соединение 223 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 222.

ХИ-МС (M^+ +1): 528,4.

Пример 224. Получение соединения 224



N -трет-Бутоксикарбонилпиперидинил-4-метиламин (5,0 г) медленно прибавляют к перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-6-аминопиридина (5,7 г) в 1-пентаноле (20 мл). Раствор перемешивают при 120°C в течение 12 ч. Затем раствор концентрируют, полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc /гексан=1/9), получая промежуточное соединение 224-I (3,6 г) с выходом 45%.

Затем промежуточное соединение 224-I (2,4 г) растворяют в CH_2Cl_2 (80 мл) и прибавляют 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (20 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Раствор затем концентрируют, полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (21% NH_3 (водн.)/ MeOH =1/19), получая промежуточное соединение 224-II (1,5 г) с выходом 90%.

Промежуточное соединение 222-III (3,3 г), полученное в примере 222, прибавляют к раствору промежуточного соединения 224-II (1,9 г) в MeOH (40 мл). Смесь перемешивают при 60°C в течение 12 ч. Затем прибавляют NaBH_4 (0,3 г) при 0°C и смесь перемешивают в течение 1 ч. Затем прибавляют водный раствор NH_4Cl (10%, 10 мл). Смесь экстрагируют EtOAc , сушат над безводным MgSO_4 и фильтруют. Затем раствор, полученный таким образом, концентрируют. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc /гексан=1/1), получая промежуточное соединение 224-III (1,5 г) с выходом 40%.

N^1 -Морфолин- N^1 -пиперазинэтан (370 мг) прибавляют к промежуточному соединению 224-III (300 мг) в 1-пентаноле (1 мл). Смесь перемешивают при 120°C в течение 12 ч. После концентрирования раствора остаток обрабатывают водой и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют и концентрируют. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc /гексан=1/9), получая промежуточное соединение 224-IV (281 мг) с выходом 70%.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (3 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 224-IV (281 мг) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 8 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (21% NH_3 (водн.)/ MeOH =1/19), получая соединение 224 (200 мг) с выходом 85%. Затем соединение 224 обрабатывают 1 М HCl (4 мл) в CH_2Cl_2 (2 мл) в течение 0,5 ч. После удаления растворителей остаток обрабатывают эфиром, фильтруют и получают соль - гидрохлорид соединения 224.

ХИ-МС (M^+ +1): 544,4.

Пример 225. Получение соединения 225

Соединение 225 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 224.

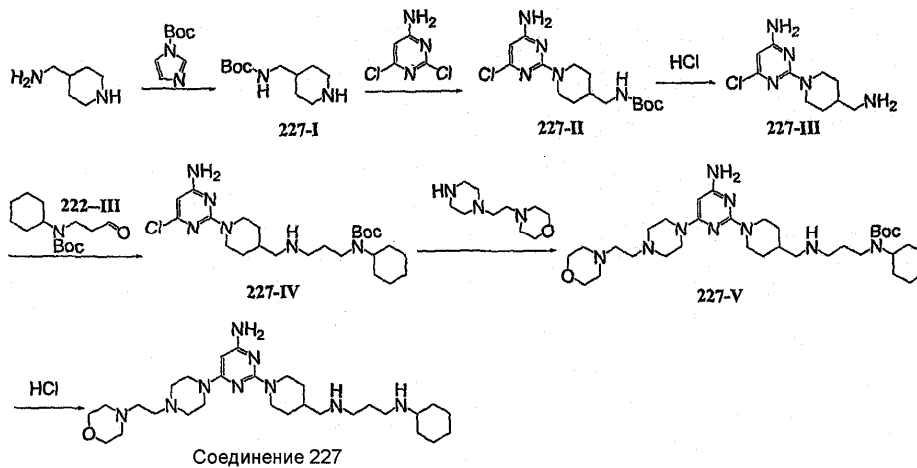
ХИ-МС (M^+ +1): 503,4.

Пример 226. Получение соединения 226

Соединение 226 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 224.

ХИ-МС (M^+ +1): 519,4.

Пример 227. Получение соединения 227



Раствор пиперидинил-4-метиламинметиламина (3,6 г) и N-трет-бутоксикарбонилимидазола (5,3 г) в толуоле (80 мл) перемешивают при 25°C в течение ночи. Затем раствор концентрируют, полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/2), получая промежуточное соединение 227-I (4,7 г) с выходом 70%.

Промежуточное соединение 227-I (4,7 г) и Et₃N (2,7 мл) в 1-пентаноле (20 мл) подвергают взаимодействию с 2,4-дихлор-6-аминопиримидином (5,4 г) при 120°C в течение 12 ч. После удаления растворителя остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/9), получая промежуточное соединение 227-II (5,2 г) с выходом 70%.

Раствор промежуточного соединения 227-II (1,0 г) обрабатывают 1 М HCl (20 мл) в CH₂Cl₂ (10 мл), перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. После концентрирования раствора полученный остаток нейтрализуют NH₄OH и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют и концентрируют. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя MeOH в качестве элюента) и получают промежуточное соединение 227-III (636 мг) с выходом 90%.

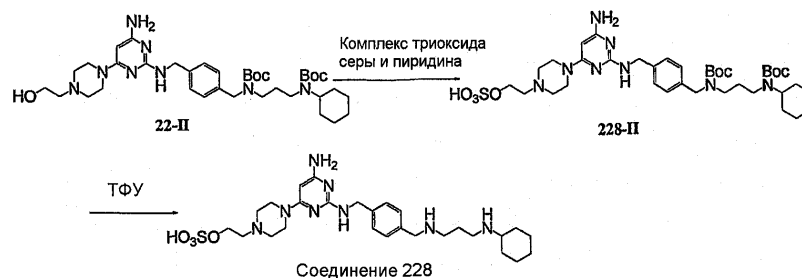
Промежуточное соединение 227-III (790 мг), полученное в примере 222, прибавляют к раствору промежуточного соединения 227-III (450 мг) в MeOH (20 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Затем прибавляют NaBH(OAc)₃ (2,0 г) при 25°C в течение 12 ч. Затем раствор концентрируют и к полученному остатку прибавляют насыщенный водный раствор NaHCO₃. Смесь экстрагируют CH₂Cl₂, органический слой отделяют и концентрируют. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя MeOH в качестве элюента) и получают промежуточное соединение 227-IV (539 мг) с выходом 60%.

N¹-Морфолин-N¹-пиперазинэтан (240 мг) прибавляют к раствору промежуточного соединения 227-IV (160 мг) в 1-пентаноле (1 мл). Смесь перемешивают при 120°C в течение 8 ч. Раствор концентрируют, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=5/1), получая промежуточное соединение 227-V (85 мг) с выходом 40%.

Раствор 20% ТФУ/CH₂Cl₂ (1 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 227-V (85 мг) в CH₂Cl₂ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 8 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (21% NH₃ (водн.)/MeOH=1/19), получая соединение 227 (65 мг) с выходом 90%. Соединение 227 затем обрабатывают 1 М HCl (1 мл) в CH₂Cl₂ (1 мл) в течение 0,5 ч. После удаления растворителей остаток обрабатывают эфиром, фильтруют и получают соль - гидрохлорид соединения 227.

ХИ-МС (M⁺+1): 544,4.

Пример 228. Получение соединения 228



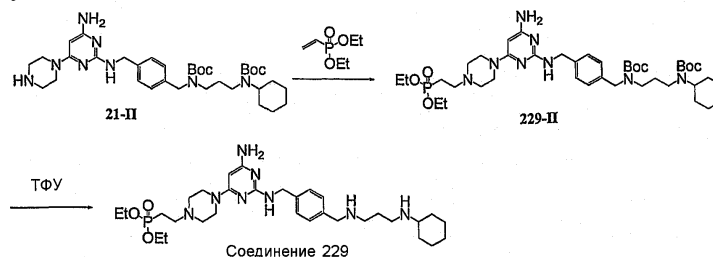
К раствору 22-II (500 мг) в ТГФ (10 мл) прибавляют комплекс триоксида серы и пиридина (457 мг). Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Раствор фильтруют и концентрируют. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EA/MeOH=10/1), получая промежуточное со-

единение 228-II (82 мг) с выходом 10%.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (1 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 228-II (82 мг) в CH_2Cl_2 (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 8 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (21% NH_3 (водн.)/ $\text{MeOH}=1/19$), получая соединение 228 (54 мг) с выходом 90%. Соединение 228 затем обрабатывают 1 М HCl (1 мл) в CH_2Cl_2 (1 мл) в течение 0,5 ч. После удаления растворителей остаток обрабатывают эфиром, фильтруют и получают соль - гидрохлорид соединения 228.

ХИ-МС (M^+1): 577,2.

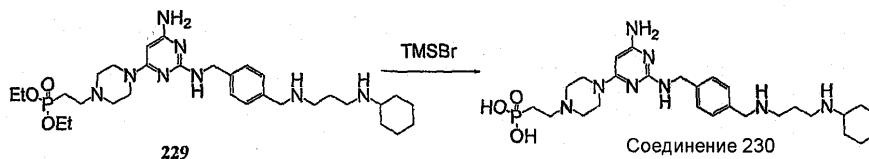
Пример 229. Получение соединения 229



Диэтилвинилфосфонат (377 мг) прибавляют к раствору промежуточного соединения 21-II (500 мг), полученного в примере 21, в MeOH (10 мл). Раствор перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Раствор концентрируют и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{EA}/\text{MeOH}=5/1$), получая промежуточное соединение 229-II (438 мг) с выходом 70%.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (5 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 229-II (438 мг) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 8 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{EA}/\text{MeOH}=1/1$), получая соединение 229 (165 мг) с выходом 50%. ХИ-МС (M^+1): 617,4.

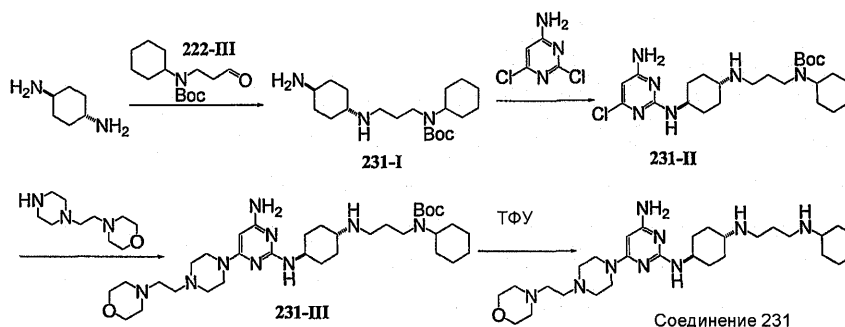
Пример 230. Получение соединения 230



Раствор соединения 229 (600 мг) и триметилсилилбромид (1,19 г) в CH_2Cl_2 (30 мл) перемешивают при 25°C в течение 72 ч. Раствор затем концентрируют в вакууме, получая желто-оранжевую пену, которую растворяют повторно в воде (50 мл). Раствор промывают эфиром (3×35 мл) и затем концентрируют в вакууме, получая твердое вещество. Твердое вещество очищают на колонке с катионообменной смолой (Dowex AG50X8), элюируя колонку сначала водой (приблизительно 500 мл), затем 0,2 М водным раствором аммиака, получая аммониевую соль соединения 230 (58 мг) с выходом 10%.

ХИ-МС (M^+1): 561,1.

Пример 231. Получение соединения 231



Промежуточное соединение 222-III (4,5 г) прибавляют к раствору транс-1,4-диаминоциклогексана (3 г) в MeOH (200 мл). Смесь перемешивают при 60°C в течение 8 ч. Затем прибавляют NaBH_4 (0,7 г) при 0°C , смесь перемешивают в течение 0,5 ч и затем концентрируют, удаляя растворитель. К полученному остатку прибавляют водный раствор NH_4Cl (10%, 10 мл). Смесь экстрагируют CH_2Cl_2 , сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя MeOH в качестве элюента) и получают промежуточное соединение 231-I (6,0 г) с выходом 65%.

Промежуточное соединение 231-I (6,0 г) и Et_3N (6,0 мл) в 1-пентаноле (30 мл) подвергают взаимодействию с 2,4-дихлор-6-аминопиридином (2,7 г) при 120°C в течение 12 ч. Затем удаляют растворитель, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{гексан}=1/1$), получая промежуточ-

ное соединение 231-II (5,7 г) с выходом 70%.

N^1 -Морфолин- N^1 -пиперазинэтан (620 мг) прибавляют к промежуточному соединению 231-II (500 мг) в 1-пентаноле (5 мл). Смесь перемешивают при 120°C в течение 8 ч и затем концентрируют. Остаток, полученный таким образом, обрабатывают водой, экстрагируют CH_2Cl_2 , получая промежуточное соединение 231-III (468 мг) с выходом 70%, которое очищают колоночной хроматографией на силикагеле, используя 21% NH_3 (водн.) и MeOH в качестве элюентов.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (5 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 231-III (468 мг) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 8 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (21% NH_3 (водн.)/MeOH=1/19), получая соединение 231 (356 мг) с выходом 90%. Соединение 231 затем обрабатывают 1 М HCl (4 мл) в CH_2Cl_2 (2 мл) в течение 0,5 ч. После удаления растворителей остаток обрабатывают эфиром, фильтруют и получают соль - гидрохлорид соединения 231.

ХИ-МС (M^+1): 544,4.

Пример 232. Получение соединения 232

Соединение 232 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 231.

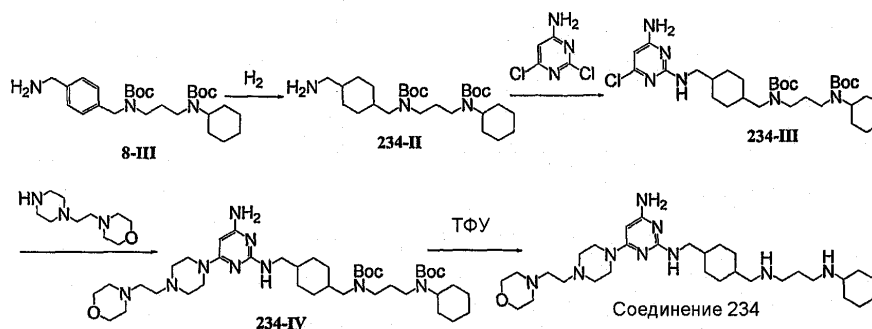
ХИ-МС (M^+1): 503,4.

Пример 233. Получение соединения 233

Соединение 233 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 231.

ХИ-МС (M^+1): 519,4.

Пример 234. Получение соединения 234



Соединение 8-III (1,0 г), полученное в примере 8, в MeOH (20 мл) гидрируют в присутствии 10% Pd/C (200 мг) при давлении 50 фунт/кв.дюйм при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем смесь фильтруют, концентрируют, получая промежуточное соединение 234-II (500 мг) без дополнительной очистки.

Неочищенное промежуточное соединение 234-II (0,5 г) в 1-пентаноле (3 мл) подвергают взаимодействию с 2,4-дихлор-6-аминопиридином (0,2 г) при 120°C в течение 15 ч. Затем раствор концентрируют и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=3/7), получая промежуточное соединение 234-III (0,3 г) с выходом 65%.

N^1 -Морфолин- N^1 -пиперазинэтан (0,3 г) прибавляют к промежуточному соединению 234-III (0,5 г) в 1-пентаноле (1 мл). Смесь перемешивают при 120°C в течение 18 ч. Раствор концентрируют, получая остаток, на который затем наносят SiO_2 и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=7/3), получая промежуточное соединение 234-IV (0,23 г) с выходом 60%.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (5 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 234-IV (230 мг) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 8 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (21% NH_3 (водн.)/MeOH=1/19), получая соединение 234 (192 мг) с выходом 85%. Затем соединение 234 обрабатывают 1 М HCl (4 мл) в CH_2Cl_2 (2 мл) в течение 0,5 ч. После удаления растворителей остаток обрабатывают эфиром, фильтруют и получают соль - гидрохлорид соединения 234.

ХИ-МС (M^+1): 572,5.

Пример 235. Получение соединения 235

Соединение 235 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 234.

ХИ-МС (M^+1): 531,4.

Пример 236. Получение соединения 236

Соединение 236 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 234.

ХИ-МС (M^+1): 547,4.

Пример 237. Получение соединения 237

Соединение 237 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 234.

ХИ-МС (M^+1): 555,5.

Пример 238. Получение соединения 238

Соединение 238 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 234.

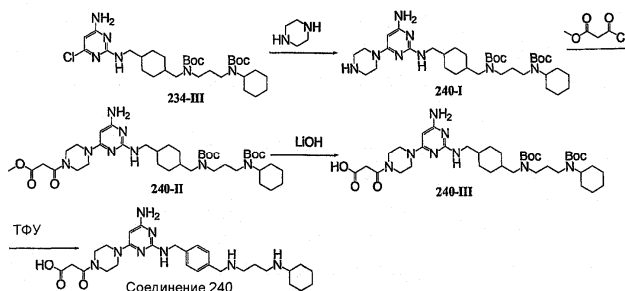
ХИ-МС (M^+1): 549,4.

Пример 239. Получение соединения 239

Соединение 239 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 234.

ХИ-МС (M^+1): 503,4.

Пример 240. Получение соединения 240



Промежуточное соединение 234-III (1,0 г), полученное в примере 3, прибавляют к перемешиваемому раствору пиперазина (0,36 г) в 1-пентаноле (1,0 мл). Раствор перемешивают при 120°C в течение 18 ч, концентрируют, получая остаток, на который наносят SiO₂, и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=9/1), получая промежуточное соединение 240-I (0,82 г) с выходом 75%.

Метоксикарбонилхлорид (0,2 г) прибавляют к раствору промежуточного соединения 240-I (0,82 г) в CH₂Cl₂ (50 мл) и Et₃N (0,3 г) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч и затем концентрируют. Остаток, полученный таким образом, обрабатывают водой и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют и концентрируют. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/Et₃N=9/1), получая промежуточное соединение 240-II (0,73 г) с выходом 80%.

Промежуточное соединение 240-II (0,5 г), растворенное в ТФУ (10 мл) прибавляют к 0,5 М водного раствора LiOH (10 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь подкисляют 2М раствором HCl и получают неочищенный продукт, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=20/1), получая промежуточное соединение 240-III (170 мг) с выходом 35%.

Промежуточное соединение 240-III (170 мг) обрабатывают 20% ТФУ/CH₂Cl₂ (5 мл) при комнатной температуре в течение 12 ч и затем концентрируют. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (21% NH₃ (водн.)/MeOH=1/19), получая соединение 240 (100 мг) с выходом 85%. Затем соединение 240 обрабатывают 1 М HCl (3 мл) в CH₂Cl₂ (2 мл) в течение 0,5 ч. После удаления растворителей остаток обрабатывают эфиром и фильтруют, получая соль - гидрохлорид соединения 240.

ХИ-МС (M^+1): 545,4.

Пример 241. Получение соединения 241

Соединение 241 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 240.

ХИ-МС (M^+1): 558,5.

Пример 242. Получение соединения 242

Соединение 242 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 240.

ХИ-МС (M^+1): 560,4.

Пример 243. Получение соединения 243

Соединение 243 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 240.

ХИ-МС (M^+1): 576,4.

Пример 244. Получение соединения 244

Соединение 244 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 240.

ХИ-МС (M^+1): 559,4.

Пример 245. Получение соединения 245

Соединение 245 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 240.

ХИ-МС (M^+1): 531,4.

Пример 246. Получение соединения 246

Соединение 246 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 240.

ХИ-МС (M^+1): 517,4.

Пример 247. Получение соединения 247

Соединение 247 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 240.

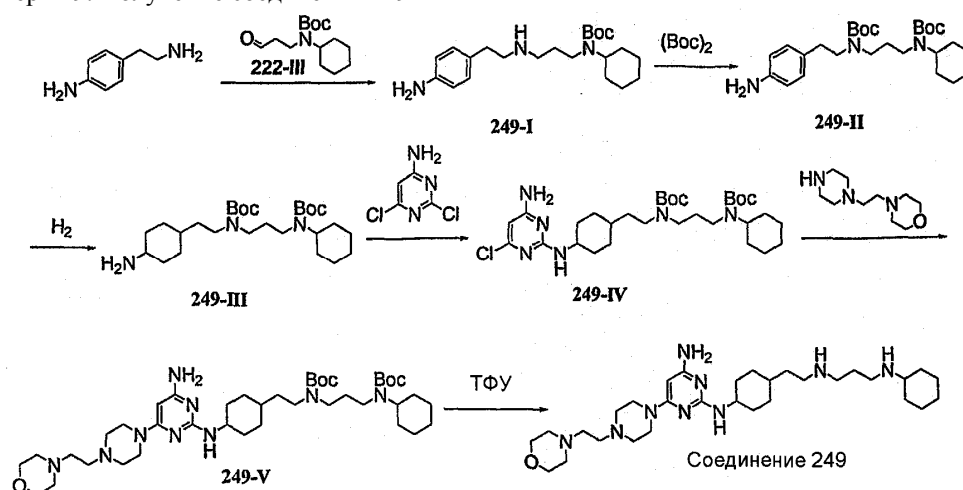
ХИ-МС (M^+1): 515,4.

Пример 248. Получение соединения 248

Соединение 248 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 240.

ХИ-МС (M^+1): 531,4.

Пример 249. Получение соединения 249



Промежуточное соединение 222-III (4,56 г) прибавляют к раствору 2-аминоэтиланилина (2,92 г) в MeOH (300 мл). Смесь перемешивают при 60° в течение 8 ч. Затем прибавляют NaBH_4 (0,68 г) при 0°С в течение 0,5 ч и смесь концентрируют, удаляя растворитель. К полученному остатку прибавляют водный раствор NH_4Cl (10%, 10 мл). Смесь экстрагируют CH_2Cl_2 , сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc/MeOH}=1/1$), получая промежуточное соединение 249-I (4,2 г) с выходом 63%.

Раствор промежуточного соединения 249-I (4,2 г) и Boc_2O (2,8 г) в CH_2Cl_2 (250 мл) прибавляют к Et_3N (1,4 мл) при 25°С в течение ночи. Затем раствор концентрируют и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc/гексан}=1/5$), получая промежуточное соединение 249-II (4 г) с выходом 75%.

Промежуточное соединение 249-II (4,0 г) в MeOH (20 мл) гидрируют в присутствии 10% Pd/C (800 мг) и 5% Rh/C (400 мг) при 50 фунт/кв.дюйм при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем смесь фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя EtOAc/MeOH в качестве элюента), получая промежуточное соединение 249-III (2,8 г) с выходом 69%.

Промежуточное соединение 249-III (900 мг) и Et_3N (0,4 мл) в 1-пентаноле (5 мл) подвергают взаимодействию с 2,4-дихлор-6-аминопиримидином (365 мг) при 120°С в течение 24 ч. Затем удаляют растворитель и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc/гексан}=1/1$), получая промежуточное соединение 249-IV (842 мг) с выходом 74%.

N^1 -Морфолин- N^1 '-пиперазинтан (300 мг) прибавляют к промежуточному соединению 249-IV (300 мг) в 1-пентаноле (1 мл). Смесь перемешивают при 120°С в течение 18 ч. Раствор концентрируют и получают остаток, на который затем наносят SiO_2 , и очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc/MeOH}=7/3$), получая промежуточное соединение 249-V (243 мг) с выходом 64%.

Раствор 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (5 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 249-V (243 мг) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 8 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (21% NH_3 (водн.)/MeOH=1/19), получая соединение 249 (151 мг) с выходом 84%. Соединение 249 затем обрабатывают 1 М HCl (4 мл) в CH_2Cl_2 (2 мл) в течение 0,5 ч. После удаления растворителей остаток обрабатывают эфиром и фильтруют, получая соль - гидрохлорид соединения 249.

ХИ-МС (M^+1): 572,5.

Пример 250. Получение соединения 250

Соединение 250 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соедине-

ния 249.

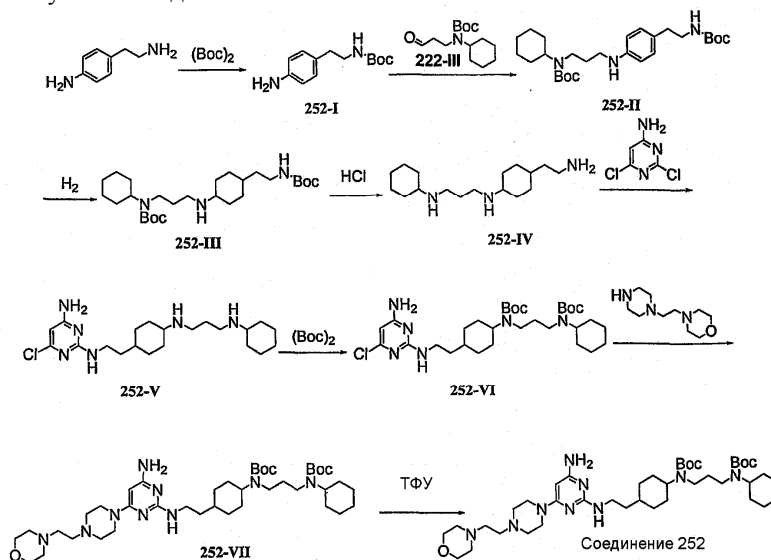
ХИ-МС (M^+1): 531,4.

Пример 251. Получение соединения 251

Соединение 251 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 249.

ХИ-МС (M^+1): 547,4.

Пример 252. Получение соединения 252



Раствор 2-аминоэтиланилина (5,0 г) и Boc_2O (6,8 г) в CH_2Cl_2 (200 мл) перемешивают при 25°C в течение ночи. Раствор затем концентрируют и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{гексан}=1:1$ в качестве элюента), получая промежуточное соединение 252-I (6,8 г) с выходом 83%.

Соединение 222-III (7,3 г), полученное в примере 222, прибавляют к раствору промежуточного соединения 252-I (6,8 г) в CH_2Cl_2 (250 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1,5 ч. При 0°C прибавляют $\text{VH}(\text{OAc})_3$ (6,0 г) и небольшое количество MeOH . Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор концентрируют и прибавляют насыщенный раствор NaHCO_3 (250 мл). Смесь экстрагируют EtOAc , сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют, концентрируют, получая неочищенное промежуточное соединение 252-II (6,0 г).

Неочищенное промежуточное соединение 252-II (3,0 г) в MeOH (15 мл) гидрируют в присутствии 5% Rh/C (300 мг) и 10% Pd/C (300 мг) при давлении 50 фунт/кв.дюйм и комнатной температуре в течение 72 ч. Затем смесь фильтруют и концентрируют.

Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{MeOH}=1:1$), получая промежуточное соединение 252-III (2,6 г) с выходом 87%.

Раствор промежуточного соединения 252-III (1,5 г), обработанный 1M HCl , в эфире (52 мл) и MeOH (10 мл), перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем прибавляют дополнительное количество эфира и раствор фильтруют. Твердое вещество, полученное таким образом, сушат в вакууме. К суспензии полученного твердого вещества в CH_3CN прибавляют K_2CO_3 при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем прибавляют воду и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, фильтруют, сушат над безводным MgSO_4 , концентрируют и получают неочищенное промежуточное соединение 252-IV (1,5 г).

Промежуточное соединение 252-IV (1,5 г) и Et_3N (0,5 мл) в 1-пентаноле (14 мл) подвергают взаимодействию с 2,4-дихлор-6-аминопиридином (1,0 г) при 120°C в течение ночи. Растворитель затем удаляют, получая неочищенное промежуточное соединение 252-V (2,0 г).

Раствор промежуточного соединения 252-V (2,0 г) и Boc_2O (2,1 г) в CH_2Cl_2 (250 мл) прибавляют к Et_3N (1,0 мл) при 25°C в течение ночи. Затем раствор концентрируют и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{гексан}=1:1$), получая промежуточное соединение 252-VI (1,7 г) с выходом 56%.

N^1 -Морфолин- N^1 '-пиперазинэтан (300 мг) прибавляют к промежуточному соединению 252-VI (300 мг) в 1-пентаноле (1 мл). Смесь перемешивают при 120°C в течение ночи и затем концентрируют. На остаток, полученный таким образом, наносят SiO_2 , и очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{MeOH}=1/1$), получая промежуточное соединение 252-VII (260 мг) с выходом 70%.

Раствор 20% $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 мл) прибавляют к раствору промежуточного соединения 252-VII (260 мг) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 8 ч при комнатной температуре и концентрируют, удаляя растворитель. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на сили-

кагеле (21% NH₃ (водн.)/MeOH=1/19), получая соединение 252 (175 мг) с выходом 91%. Затем соединение 252 обрабатывают 1 М HCl (4 мл) в CH₂Cl₂ (2 мл) в течение 0,5 ч. После удаления растворителей остаток обрабатывают эфиром и фильтруют, получая соль - гидрохлорид соединения 252.

ХИ-МС (M⁺+1): 572,5.

Пример 253. Получение соединения 253

Соединение 253 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 252.

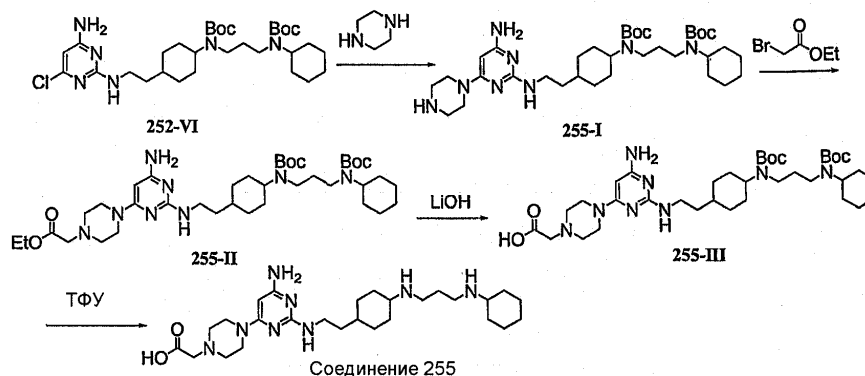
ХИ-МС (M⁺+1): 531,4.

Пример 254. Получение соединения 254

Соединение 254 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 252.

ХИ-МС (M⁺+1): 547,4.

Пример 255. Получение соединения 255



Раствор промежуточного соединения 252-VI (1,0 г) и пиперазина (0,42 г) в 1-пентаноле (8 мл) перемешивают при 120°C в течение ночи. Затем раствор концентрируют, остаток обрабатывают водой и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой отделяют и концентрируют. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=2/1), получая промежуточное соединение 255-I (0,9 г) с выходом 84%.

К раствору промежуточного соединения 255-I (0,4 г) в CH₃CN (6 мл) прибавляют этилбромацетат (100 мг) и K₂CO₃ (400 мг).

Смесь перемешивают при 60°C в течение 3 ч. Затем раствор фильтруют и концентрируют, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=4/1), получая промежуточное соединение 255-II (0,17 г) с выходом 38%.

Промежуточное соединение 255-II (0,17 г), растворенное в ТГФ (2 мл), прибавляют к 0,5 М водного раствора NaOH (2 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь подкисляют 2,5 М HCl (pH 9), фильтруют и получают твердое желтое вещество. Полученное желтое твердое вещество очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=1/5), получая промежуточное соединение 255-III (0,1 г) с выходом 61%.

К раствору промежуточного соединения 255-III (100 мг) в CH₂Cl₂ (2 мл) прибавляют 20% ТФУ/CH₂Cl₂ (3 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и затем концентрируют. Остаток в ацетоне (3 мл) прибавляют к HCl (4 М в диоксане, 1 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивают в течение 30 мин. После удаления растворителей остаток обрабатывают эфиром и фильтруют, получая соль - гидрохлорид соединения 255 (62 мг).

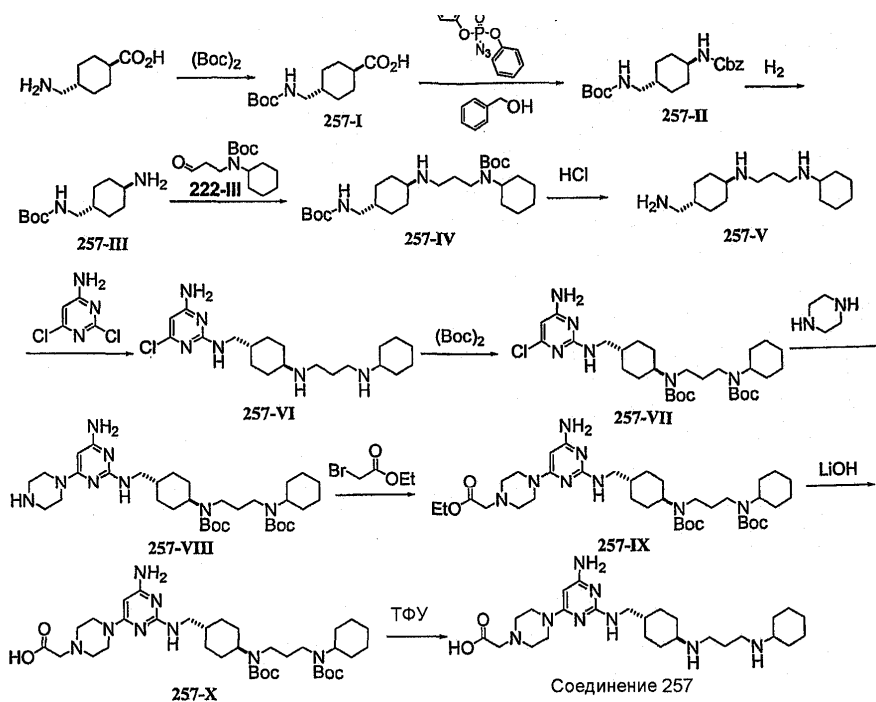
ХИ-МС (M⁺+1): 517,4.

Пример 256. Получение соединения 256

Соединение 256 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 255.

ХИ-МС (M⁺+1): 531,7.

Пример 257. Получение соединения 257



К раствору транс-4-(аминометил)циклогексанкарбоновой кислоты (20 г) в диоксане (112 мл) прибавляют KOH (14 г) и Boc_2O (33,3 г) при 0°C . Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение ночи. Раствор концентрируют в вакууме до половины первоначального объема, подкисляют 2,5 н HCl (pH 3) и экстрагируют EtOAc . Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют, получая белое твердое промежуточное соединение 257-I (31,9 г).

К суспензии вышеупомянутого твердого вещества в толуоле (150 мл) прибавляют эфир дифенилфосфорилизидат (32,4 г) и Et_3N (11,9 г) при 25°C в течение 1,0 ч. Реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 3,0 ч и затем охлаждают до 25°C . Затем прибавляют бензиловый спирт (20 г), реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение еще 3,0 ч и затем нагревают при 120°C в течение ночи. Смесь затем концентрируют и опять растворяют в EtOAc и H_2O . Органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют EtOAc . Объединенный органический слой промывают 2,5 н HCl , насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{EtOAc}/\text{гексан}=1/2$), получая промежуточное соединение 257-II (35 г) с выходом 79%.

К суспензии промежуточного соединения 257-II (1,9 г) в MeOH (10 мл) прибавляют 10% Pd/C (190 мг). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в атмосфере водорода в течение 4,0 ч, фильтруют и концентрируют. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя EtOAc и MeOH в качестве элюента) и получают промежуточное соединение 257-III (750 мг) с выходом 60%.

Соединение 222-III (1198 мг), полученное в примере 222, прибавляют к раствору промежуточного соединения 257-III (750 мг) в CH_2Cl_2 (30 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Затем прибавляют $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1046 мг) при 25°C в течение 12 ч. После концентрирования раствора к полученному остатку прибавляют насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой отделяют и концентрируют. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя EtOAc и MeOH в качестве элюента) и получают промежуточное соединение 257-IV (1200 мг) с выходом 78%.

Раствор промежуточного соединения 257-IV (5,2 г), обработанного 4 н HCl /диоксан (39 мл) в MeOH (52 мл), перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем прибавляют эфир (104 мл) и раствор фильтруют. Твердое вещество, полученное таким образом, сушат в вакууме. К суспензии указанного твердого вещества в CH_3CN (230 мл) прибавляют K_2CO_3 (21 г) при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем прибавляют воду (9 мл) и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь фильтруют, сушат над безводным MgSO_4 и концентрируют, получая неочищенное промежуточное соединение 257-V (2,8 г). Неочищенное промежуточное соединение 257-V (2,8 г) и Et_3N (1,3 мл) в 1-пентаноле (11,3 мл) подвергают взаимодействию с 2,4-дихлор-6-аминопиримидином (1,633 мг) при 100°C в течение 12 ч. Затем удаляют растворитель и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (21% NH_3 (водн.)/ $\text{MeOH}=1/19$), получая промежуточное соединение 257-VI (3,3 г) с выходом 75%.

Раствор промежуточного соединения 252-VI (3,3 г) и Boc_2O (4,189 г) в CH_2Cl_2 (60 мл) прибавляют к

Et_3N (1,0 мл) при 25°C в течение ночи. Затем раствор концентрируют, полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя EtOAc и гексан в качестве элюента) и получают промежуточное соединение 257-VII (3,2 г) с выходом 64%.

Промежуточное соединение 257-VII (2,6 г) и пиперазин (1,127 г) в 1-пентаноле (5,2 мл) прибавляют к Et_3N (0,5 мл) при 120°C в течение 18 ч. Затем раствор концентрируют, остаток обрабатывают водой и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой собирают и концентрируют. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя в качестве элюента от EtOAc/MeOH до 21% NH_3 (водн)/ MeOH), получая промежуточное соединение 257-VIII (1,8 г) с выходом 64%.

К раствору промежуточного соединения 257-VIII (200 мг) в CH_3CN (20 мл) прибавляют этилбром-ацетат (52 мг) и K_2CO_3 (128 мг). Смесь перемешивают при 60°C в течение 2 ч. Раствор фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя EtOAc и MeOH в качестве элюента), получая промежуточное соединение 257-IX (140 мг) с выходом 62%.

К промежуточному соединению 257-IX (500 мг), растворенному в ТГФ (10 мл), прибавляют 0,5 М водный раствор LiOH (10 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем смесь подкисляют 2,5 М HCl (pH 9) и фильтруют, получая твердое желтое вещество. Полученное желтое вещество очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя в качестве элюента от EtOAc/MeOH до 21% NH_3 (водн)/ MeOH в качестве элюента) и получают промежуточное соединение 257-X (337 мг) с выходом 70%.

К раствору промежуточного соединения 257-X (400 мг) в CH_2Cl_2 (8 мл) прибавляют 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (10 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и затем концентрируют. К остатку в ацетоне (7 мл) прибавляют HCl (4 М в диоксане, 1,3 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. После удаления растворителей остаток обрабатывают эфиром и фильтруют, получая соль - гидрохлорид соединения 257 (257 мг).

ХИ-МС (M^+1): 503,4.

Пример 258. Получение соединения 258

Соединение 258 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 257.

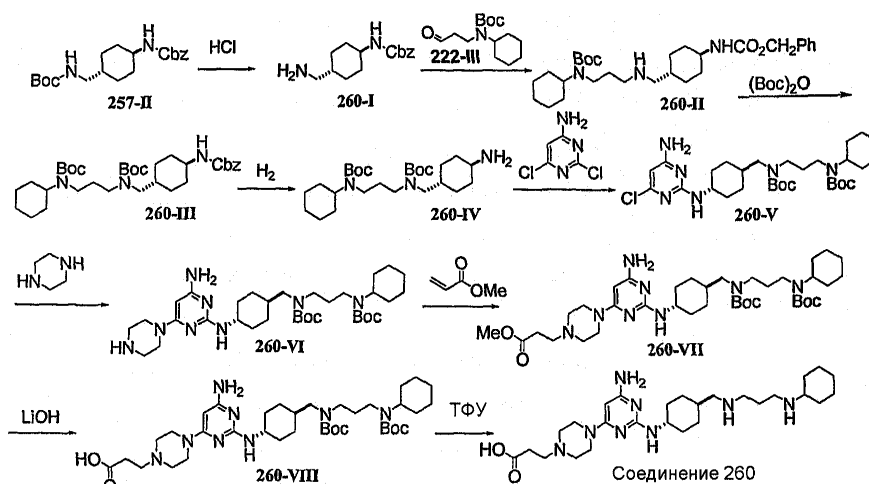
ХИ-МС (M^+1): 531,4.

Пример 259. Получение соединения 259

Соединение 259 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 257.

ХИ-МС (M^+1): 517,4.

Пример 260. Получение соединения 260



Раствор промежуточного соединения 257-II (35 г), обработанный 4 н HCl /диоксан (210 мл) в MeOH (350 мл), перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После прибавления эфира (700 мл) раствор фильтруют. Твердое вещество, полученное таким образом, сушат в вакууме. К суспензии полученного твердого вещества в CH_3CN и изопропанолу добавляют K_2CO_3 при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем прибавляют воду, реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, фильтруют, сушат над безводным MgSO_4 и концентрируют. Получающийся в результате остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя CH_2Cl_2 и MeOH в качестве элюента), и получают промежуточное соединение 260-1 (19 г) с выходом 76%.

Промежуточное соединение 222-III (21 г), полученное в примере 222, прибавляют к раствору промежуточного соединения 260-1 (19 г) в CH_2Cl_2 (570 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Затем прибавляют $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (23 г) при 25°C в течение ночи. После концентрирования раствора к по-

лученному остатку прибавляют насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Затем смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Раствор концентрируют, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя EtOAc и MeOH в качестве элюента) и получают промежуточное соединение 260-II (23,9 г) с выходом 66%.

Раствор промежуточного соединения 260-II (23,9 г) и Vos_2O (11,4 г) в CH_2Cl_2 (200 мл) прибавляют к Et_3N (5,8 мл) при 25°C в течение ночи. Затем раствор концентрируют, полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя EtOAc и гексан в качестве элюента) и получают промежуточное соединение 260-III (22 г) с выходом 77%.

К суспензии промежуточного соединения 260-III (22 г) в MeOH (44 мл) прибавляют 10% Pd/C (2,2 г). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в атмосфере водорода в течение ночи, фильтруют и концентрируют. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя EtOAc и MeOH в качестве элюента) и получают промежуточное соединение 260-IV (16,5 г) с выходом 97%.

Промежуточное соединение 260-IV (16,5 г) и Et_3N (4,4 мл) в 1-пентаноле (75 мл) подвергают взаимодействию с 2,4-дихлор-6-аминопиримидином (21 г) при 120°C в течение ночи. Затем удаляют растворитель и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя EtOAc и гексан в качестве элюента) и получают промежуточное соединение 260-V (16,2 г) с выходом 77%.

Промежуточное соединение 260-V (16,2 г) и пиперазин (11,7 г) в 1-пентаноле (32 мл) прибавляют к Et_3N (3,3 мл) при 120°C в течение ночи. Затем раствор концентрируют, остаток обрабатывают водой и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой собирают и концентрируют. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя в качестве элюента от EtOAc/MeOH до 21% NH_3 (водн.)/ MeOH) и получают промежуточное соединение 260-VI (13,2 г) с выходом 75%.

К раствору промежуточного соединения 260-VI (4 г) в MeOH (200 мл) прибавляют метилакрилат (532 мг) при 25°C в течение 5 ч. Затем раствор концентрируют, полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя EtOAc и MeOH в качестве элюента) и получают промежуточное соединение 260-VII (3 г) с выходом 66%.

К промежуточному соединению 260-VII (3 г), растворенному в ТГФ (60 мл), прибавляют 0,5 М водный раствор LiOH (60 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч, затем подкисляют 2,5 М HCl (рН 8) и фильтруют, получая желтое твердое вещество. Полученное желтое вещество очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя CH_2Cl_2 и MeOH в качестве элюента) и получают промежуточное соединение 260-VIII (1,4 г) с выходом 48%.

К раствору промежуточного соединения 260-VIII (1,4 г) в CH_2Cl_2 (17 мл) прибавляют 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (34 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч и затем концентрируют. К остатку в ацетоне (20 мл) прибавляют HCl (4 М в диоксане, 4 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. После удаления растворителей остаток обрабатывают эфиром и фильтруют, получая соль - гидрохлорид соединения 260 (1,4 г).

ХИ-МС (M^{+1}): 517,4.

Пример 261. Получение соединения 261

Соединение 261 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 260.

ХИ-МС (M^{+1}): 531,4.

Пример 262. Получение соединения 262

Соединение 262 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 260.

ХИ-МС (M^{+1}): 503,4.

Пример 263. Получение соединения 263

Соединение 263 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 260.

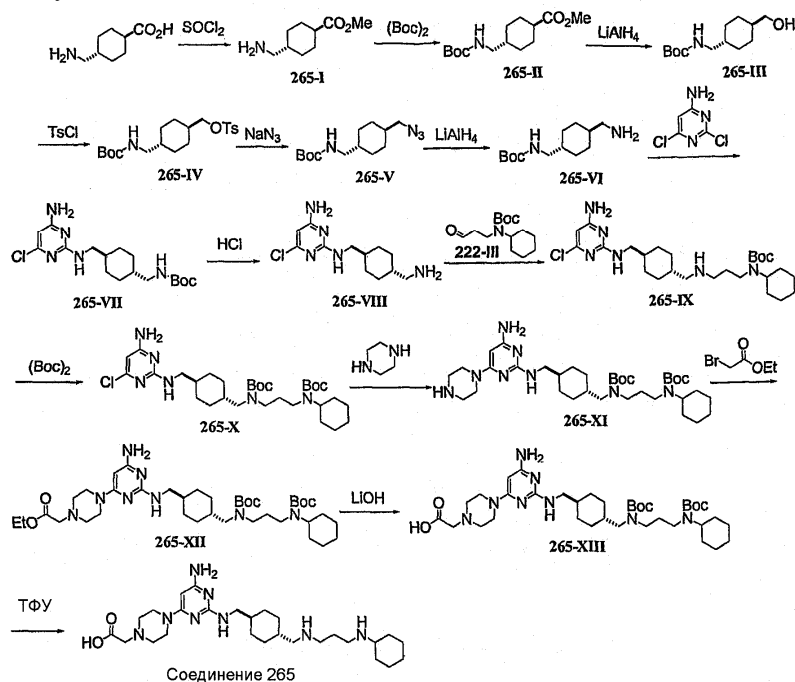
ХИ-МС (M^{+1}): 545,4.

Пример 264. Получение соединения 264

Соединение 264 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 260.

ХИ-МС (M^{+1}): 545,4.

Пример 265. Получение соединения 265



Суспензию цис-4-аминоциклогексанкарбоновой кислоты (20 г) в MeOH (300 мл) охлаждают до 0°C. К суспензии по каплям прибавляют тионилхлорид (12,2 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и концентрируют. К остатку в CH₃CN прибавляют K₂CO₃ при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем прибавляют воду и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, фильтруют, сушат над безводным MgSO₄ и концентрируют, получая белое твердое промежуточное соединение 265-I (25 г).

К суспензии неочищенного промежуточного соединения 265-I (25 г) в CH₂Cl₂ (300 мл) прибавляют Boc₂O (31,8 г) при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение ночи и выливают в воду. Водный слой экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенный органический слой собирают, сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют, получая неочищенное промежуточное соединение 265-II (38 г).

Раствор неочищенного промежуточного соединения 265-II (38 г) в Et₂O (100 мл) прибавляют к суспензии LiAlH₄ (6,7 г) в Et₂O (400 мл) при температуре ниже 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасят Na₂SO₄·10H₂O и фильтруют через слой целита. Фильтрат сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и сушат при пониженном давлении. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя CH₂Cl₂ и MeOH в качестве элюента) и получают промежуточное соединение 265-III (28 г) с выходом 90%.

К раствору промежуточного соединения 265-III (28 г) в CH₂Cl₂ (300 мл) прибавляют Et₃N (30 мл), DMPA (0,7 г) и *p*-толуолсульфонилхлорид (25,8 г). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение ночи. Полученный раствор концентрируют и остаток растворяют повторно в EtOAc. Раствор затем промывают водой и экстрагируют EtOAc. Органический слой собирают, сушат над безводным MgSO₄, концентрируют и получают промежуточное соединение 265-IV (50 г).

К раствору промежуточного соединения 265-IV (50 г) в ДМФА (300 мл) прибавляют NaN₃ (24 г). Полученную смесь перемешивают при 60°C в течение ночи, фильтруют и концентрируют. Остаток в CH₂Cl₂ промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃.

Органический раствор собирают, промывают и концентрируют, получая остаток. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (используя EtOAc в качестве элюента) и получают промежуточное соединение 265-V (30 г) с выходом 97%.

К суспензии LiAlH₄ (5,4 г) в Et₂O (400 мл) прибавляют раствор неочищенного промежуточного соединения 265-V (30 г) в Et₂O (100 мл) при температуре ниже 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасят Na₂SO₄·10H₂O, фильтруют через слой целита. Фильтрат сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и сушат при пониженном давлении. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH в качестве элюента), получая промежуточное соединение 265-VI (24,5 г) с выходом 90%.

Раствор промежуточного соединения 265-VI (24,5 г) и Et₃N (13 мл) в 1-пентаноле (75 мл) подвергают взаимодействию с 2,4-дихлор-6-аминопиримидином (19,6 г) при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь перемешивают при 150°C в течение 3 ч, фильтруют и промывают при пониженном давлении. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в каче-

стве элюента), получая промежуточное соединение 265-VII (26,2 г) с выходом 68%.

Раствор промежуточного соединения 265-VII (26,2 г), обработанный 4 н HCl/диоксан (160 мл) в MeOH (200 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем прибавляют эфир и раствор фильтруют. Твердое вещество, полученное таким образом, сушат в вакууме. К суспензии вышеупомянутого твердого вещества в CH₃CN и изопропанолу прибавляют K₂CO₃ при комнатной температуре в течение 10 мин. После прибавления воды при комнатной температуре в течение 2 ч реакцию смесь фильтруют, сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют, получая промежуточное соединение 265-VIII (15 г).

К раствору промежуточного соединения 265-VIII (15 г) в CH₂Cl₂ (500 мл) прибавляют промежуточное соединение 222-III (18,6 г). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Затем прибавляют NaBH(OAc)₃ (11,7 г) при 25°C и смесь перемешивают в течение ночи.

Затем раствор концентрируют и прибавляют насыщенный водный раствор NaHCO₃. Смесь экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой собирают, сушат над безводным MgSO₄ и концентрируют. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH в качестве элюента), получая промежуточное соединение 265-IX (14,1 г) с выходом 39%.

К раствору промежуточного соединения 265-IX (14,1 г) и Вos₂O (6,6 г) в CH₂Cl₂ (150 мл) при 25°C прибавляют Et₃N (2,2 мл). Раствор перемешивают в течение ночи и затем концентрируют. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в качестве элюента), получая промежуточное соединение 265-X (12 г) с выходом 71%.

К смеси промежуточного соединения 265-X (12 г) и пиперазина (5,1 г) в 1-пентаноле (24 мл) прибавляют Et₃N (2,4 мл) при 120°C. Раствор перемешивают в течение ночи, затем концентрируют. Остаток обрабатывают водой и экстрагируют CH₂Cl₂. Органический слой собирают и сушат над безводным MgSO₄. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH в качестве элюента), получая промежуточное соединение 265-XI (9,6 г) с выходом 74%.

К раствору промежуточного соединения 265-XI (500 мг) в CH₃CN (50 мл) прибавляют этилбром-ацетат (127 мг) и K₂CO₃ (314 мг). Смесь перемешивают при 60°C в течение 2 ч. Раствор фильтруют и концентрируют. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc в качестве элюента), получая промежуточное соединение 265-XII (230 мг) с выходом 41%.

К раствору промежуточного соединения 265-XII (230 мг) в ТГФ (10 мл) прибавляют 0,5 М LiOH (5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем смесь подкисляют 2,5 М HCl (pH 8), фильтруют и получают твердое желтое вещество, которое очищают колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH в качестве элюента), получая промежуточное соединение 265-XIII (150 мг) с выходом 68%.

К раствору промежуточного соединения 265-XIII (150 мг) в CH₂Cl₂ (2 мл) прибавляют 20% ТФУ/CH₂Cl₂ (3 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч и затем концентрируют. К остатку в ацетоне прибавляют HCl (4 М в диоксане, 2 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. После удаления растворителей остаток обрабатывают эфиром и фильтруют, получая соль - гидроклорид соединения 265 (94 мг).

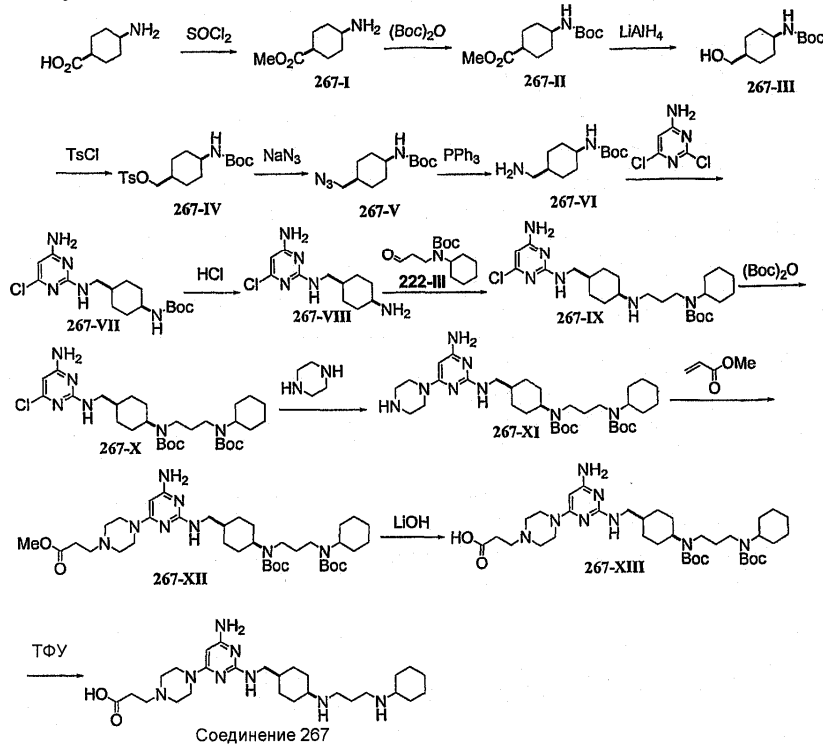
ХИ-МС (M⁺+1): 517,4.

Пример 266. Получение соединения 266

Соединение 266 получают способом, аналогичным способу, применяемому для получения соединения 265 (см. пример 264).

ХИ-МС (M⁺+1): 531,4.

Пример 267. Получение соединения 267



Суспензию цис-4-(амино)циклогексанкарбоновой кислоты (30 г) в MeOH (500 мл) охлаждают до 0°C. По каплям прибавляют тионилхлорид (30,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, концентрируют, получая белое твердое промежуточное соединение 267-I (32,6 г).

К суспензии промежуточного соединения 267-I (32,6 г), полученного выше, в CH₂Cl₂ (500 мл) последовательно прибавляют Et₃N (18 мл) и ВоС₂O (50 г). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение ночи и выливают в воду. Водный слой экстрагируют CH₂Cl₂. Объединенный органический слой сушат над безводным MgSO₄, фильтруют, концентрируют, получая неочищенное промежуточное соединение 267- II (53,4 г).

Раствор неочищенного промежуточного соединения 267-II (53,4 г) в Et₂O (100 мл) прибавляют к суспензии LiAlH₄ (11 г) в Et₂O (500 мл), охлажденной при температуре ниже 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученный раствор охлаждают на ледяной бане, гасят холодной водой, фильтруют через слой целита. Фильтрат сушат над безводным MgSO₄, фильтруют, промывают гексаном, сушат при пониженном давлении, получая неочищенное промежуточное соединение 267-III (43,21 г).

К раствору промежуточного соединения 267-III (43,21 г) в CH₂Cl₂ (400 мл) прибавляют Et₃N (32 мл), DMPA (4,6 г) и п-толуолсульфонилхлорид (40 г). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение ночи. Полученный раствор концентрируют и остаток растворяют в EtOAc. Раствор промывают водой и экстрагируют EtOAc.

Органический слой сушат над безводным MgSO₄, концентрируют, получая остаток. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/4), получая промежуточное соединение 267-IV (57,34 г) с выходом 71%.

К раствору промежуточного соединения 267-IV (57,34 г) в ДМФА (200 мл) прибавляют NaN₃ (29 г). Полученную смесь перемешивают при 40°C в течение ночи, фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в CH₂Cl₂ и промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃. Раствор концентрируют, получая остаток, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/6), получая промежуточное соединение 267-V (30,48 г) с выходом 80%.

К раствору промежуточного соединения 267-V (11,37 г) в ТГФ (200 мл) прибавляют PPh₃ (12,9 г) и H₂O (0,9 мл). После перемешивания раствора при 25°C в течение ночи раствор концентрируют, получая остаток, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=15/1), получая промежуточное соединение 267-VI (9,44 г) с выходом 93%.

Раствор промежуточного соединения 267-VI (9,44 г) и Et₃N (4 мл) в 1-пентаноле (40 мл) подвергают взаимодействию с 2,4-дихлор-6-аминопиридином (7,5 г). Раствор перемешивают при 120°C в течение ночи. Растворитель удаляют и остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=1/2), получая промежуточное соединение 267-VII (10,5 г) с выходом 71%.

Раствор промежуточного соединения 267-VII (2,0 г), обработанный 4 н HCl/диоксан (10 мл) в Ме-

ОН (20 мл), перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем прибавляют эфир и раствор фильтруют. Твердое вещество сушат в вакууме. К суспензии вышеупомянутого твердого вещества в CH_3CN и изопропанол добавляют K_2CO_3 при комнатной температуре и перемешивают в течение 10 мин. После добавления воды при комнатной температуре реакционную смесь перемешивают в течение еще 2 ч. Затем смесь фильтруют, сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2 и MeOH в качестве элюента), получая промежуточное соединение 267-VIII (1,1 г) с выходом 77%.

Промежуточное соединение 222-III (1,58 г) добавляют к раствору промежуточного соединения 267-VIII (1,10 г) в CH_2Cl_2 (40 мл). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Добавляют $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (907 мг) при 25°C и смесь перемешивают в течение ночи. Затем смесь концентрируют и к полученному остатку добавляют насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой собирают и концентрируют. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc и MeOH в качестве элюента), получая промежуточное соединение 267-IX (1,30 г) с выходом 61%.

К раствору промежуточного соединения 267-IX (1,30 г) и Voc_2O (0,63 г) в CH_2Cl_2 (150 мл) добавляют Et_3N (0,3 мл) при 25°C . Раствор перемешивают в течение ночи и затем концентрируют. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc /гексан=1/1), получая промежуточное соединение 267-X (1,30 г) с выходом 83%.

К раствору промежуточного соединения 267-X (800 мг) и пиперазина (347 мг) в 1-пентаноле (2 мл) при 120°C добавляют Et_3N (0,2 мл). Раствор перемешивают в течение ночи и затем концентрируют. Остаток обрабатывают водой и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой собирают и концентрируют. Остаток, полученный таким образом, очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc /MeOH=1/1), получая промежуточное соединение 267-XI (700 мг) с выходом 81%.

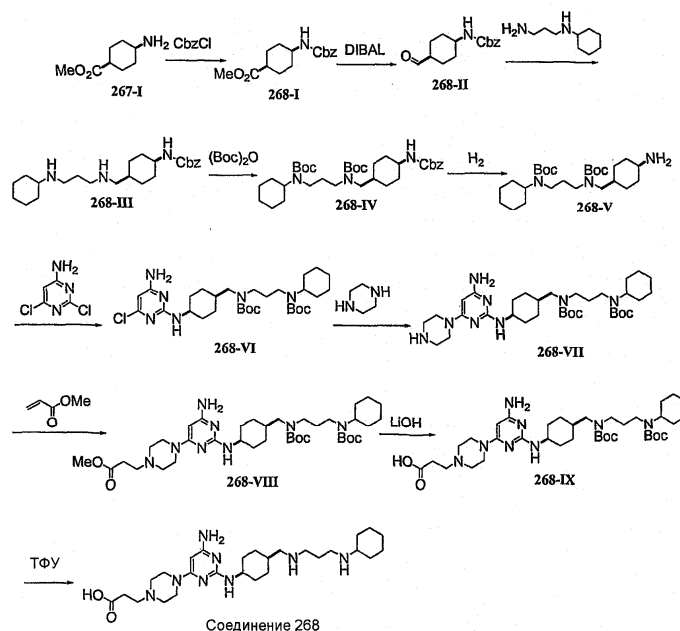
Метилакрилат (93 мг) добавляют к раствору промежуточного соединения 267-XI (700 мг) в MeOH (7 мл) при 30°C . Раствор перемешивают в течение 5 ч и затем концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc и MeOH в качестве элюента), получая промежуточное соединение 267-XII (460 мг) с выходом 58%.

К раствору промежуточного соединения 267-XII (460 мг) в ТГФ (5 мл) добавляют 0,5 М LiOH (9,2 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч, затем подкисляют 2,5 М HCl (pH 8), фильтруют, получая желтое твердое вещество. Твердое вещество очищают колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2 и MeOH в качестве элюента), получая промежуточное соединение 267-XIII (266 мг) с выходом 59%.

К раствору промежуточного соединения 267-XIII (266 мг) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляют 20% ТФУ/ CH_2Cl_2 (5 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Раствор концентрируют. К остатку в ацетоне добавляют раствор HCl (4 М в диоксане, 3 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. После удаления растворителей остаток обрабатывают эфиром и фильтруют, получая соль - гидрохлорид соединения 267 (153 мг).

ХИ-МС ($M^+ + 1$): 517,4.

Пример 268. Получение соединения 268



Раствор метил дис-4-(амино)циклогексилкарбоксилата (267-I, 5,0 г) и $\text{PhCH}_2\text{OCOCl}$ (6,5 г) в CH_2Cl_2 (64 мл) перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Раствору дают возможность нагреться до комнатной тем-

пературы и перемешивают в течение еще 12 ч. Затем раствор концентрируют и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/4), получая промежуточное соединение 268-I (5,56 г) с выходом 60%.

DIBAL (1,0 М в гексане, 34 мл) прибавляют к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 268-I (5,0 г) в сухом толуоле (170 мл) при $-70\sim-78^{\circ}\text{C}$ в атмосфере N_2 (газ). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при указанной температуре. Затем к раствору прибавляют 5% HCl (водн.) (34 мл) при $-60\sim-70^{\circ}\text{C}$ и смесь перемешивают еще в течение 0,5 ч после повышения температуры реакции до 25°C . Водный слой два раза экстрагируют CH_2Cl_2 . Органические слои объединяют, сушат безводным MgSO_4 , концентрируют, удаляя растворитель в вакууме и получают неочищенный продукт 268-II (3,14 г).

Промежуточное соединение 268-II (3,0 г) затем подвергают взаимодействию с циклогексиламинопропиламино (1,8 г) в MeOH (30 мл). Смесь перемешивают при 60°C в течение 12 ч. Прибавляют NaBH_4 (0,43 г) при 0°C . После перемешивания в течение 0,5 ч прибавляют водный раствор NH_4Cl (10%, 20 мл) и смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой собирают, сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют, концентрируют, получая остаток. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=4/1), получая промежуточное соединение 268-III (2,54 г) с выходом 55%.

Раствор промежуточного соединения 268-III (2,5 г) и Voc_2O (3,0 г) в CH_2Cl_2 (130 мл) перемешивают при 25°C в течение ночи. Затем раствор концентрируют, полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1/9), получая промежуточное соединение 268-IV (3,2 г) с выходом 85%.

К суспензии промежуточного соединения 268-IV (3,2 г) в EtOH (18 мл) прибавляют 10% Pd/C (570 мг). Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в атмосфере водорода в течение 2,0 ч, фильтруют, концентрируют, получая неочищенное промежуточное соединение 268-V (2,4 г).

Раствор неочищенного промежуточного соединения 268-V (2,4 г) и Et_3N (0,85 мл) в 1-пентаноле (17 мл) подвергают взаимодействию с 2,4-дихлор-6-аминопиримидином (1,0 г) при 120°C в течение 15 ч. Растворитель удаляют, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=3/1), получая промежуточное соединение 268-VI (2,4 г) с выходом 80%.

Пиперазин (1,0 г) прибавляют к промежуточному соединению 268-VI (2,4 г) в 1-пентаноле (8 мл). Смесь перемешивают при 120°C в течение 15 ч. Раствор концентрируют, остаток обрабатывают водой и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой собирают, концентрируют, получая неочищенное промежуточное соединение 268-VII (2,2 г).

Метилакрилат (0,1 мл) прибавляют к раствору неочищенного промежуточного соединения 268-VII (700 мг) в MeOH (10 мл).

Смесь перемешивают при 30°C в течение 12 ч. После концентрирования смеси остаток обрабатывают водой и экстрагируют CH_2Cl_2 . Органический слой собирают, концентрируют, получая остаток, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=4/1), получая промежуточное соединение 268-VIII (530 мг) с выходом 67%.

К раствору промежуточного соединения 268-VIII (530 мг) в ТГФ (7,2 мл) прибавляют 0,5 М LiOH (7,2 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем подкисляют 2М HCl (pH 8), фильтруют, получая желтое твердое вещество, которое очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/MeOH=1/9), получая промежуточное соединение 268-IX (470 мг) с выходом 90%.

Промежуточное соединение 268-IX (470 мг) растворяют в CH_2Cl_2 (8 мл). Прибавляют ТФУ (2 мл) и раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор концентрируют и к остатку в ацетоне (7 мл) прибавляют раствор HCl (4 М в диоксане, 1,3 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. После удаления растворителей остаток обрабатывают эфиром, фильтруют и получают соль - гидрохлорид соединения 268 (390 мг).

ХИ-МС (M^+1): 517,4.

Пример 269. Анализ *in vitro*

Испытывали 143 соединения из вышеупомянутых соединений на их эффективность в связывании рецепторов CXCR4 с помощью набора для определения связывания DELFIA GTP-binding (от Wallac Oy, Турку, Финляндия). Анализ GTP-связывания (DELFIA GTP-binding) представляет собой флуоресцентный анализ с разрешением во времени, основанный на обмене GDP-GTP на субъединицах G-белка с последующей активацией рецептора, соединенного с G-белком, его агонистами. Eu-GTP, полученный от Wallac Oy, используют в вышеупомянутом анализе, чтобы сделать возможным мониторинг агонист-зависимой активации G-белка. Стимуляция рецептора CXCR4 действием SDF-I приводит к замене GDP на GTP на α -субъединице G-белка. Указанный GTP-G α комплекс представляет собой активированную форму G-белка. Eu-GTP, негидролизуемый аналог GTP, можно применять для измерения количества активированного G-белка. (Peltonen et al., Eur. J. Pharmacol. (1998) 355:275).

Цитоплазматическую мембрану CXCR4-экспрессирующих клеток HEK293 суспендируют в буфере для анализа (50 mM NaCl, 100 мкг/мл сапонина, 3 mM MgCl_2 , 3 мкМ GDP, 5% BSA, 50 mM HEPES, pH 7,4). Аликвоту (4 мкг белка) прибавляют в каждую лунку планшета AcroPlate (Pall Life Sciences, Ann Arbor, MI). Затем прибавляют испытываемые соединения (10 мкМ в 0,1% ДМСО) и стромальный фактор

роста-1 (4 нМ в буфере для анализа), планшет для анализа инкубируют в темноте при комнатной температуре, медленно встряхивая, в течение 10 мин. В каждую лунку прибавляют Еи-ГТР и планшет опять инкубируют в течение 60 мин. Анализ прекращают, промывая планшет дважды промывочным раствором, предоставляемым в наборе для анализа. Связывание Еи-ГТР определяют по сигналу флуоресценции с помощью ридера Victor 2.

Неожиданно 196 из испытанных соединений показали значения IC_{50} от 0,003 до 0,1 мкМ; 56 из испытанных соединений показали значения IC_{50} от 0,1 до 1 мкМ, и 16 из испытанных соединений показали значения IC_{50} от 1 до 5 мкМ.

Пример 270. Анализ радиолигандного связывания

Анализ конкурентного связывания испытываемых соединений и стромального фактора роста-1 проводят, используя фильтры из стекловолокна (Millipore, Billerica, MA). Фильтры из стекловолокна предварительно покрывают 90 мкл 0,2% полиэтиленimina в течение 30 мин и четыре раза промывают 100 мкл дистиллированной воды для уменьшения неспецифического связывания. Мембраны человеческих CXCR4-трансфицированных клеток НЕК293 (5-10 мкг белка/на лунку) в 70 мкл буфера для анализа (50 мкМ HEPES, pH 7,4, 0,5% альбумина бычьей сыворотки, 90 мМ NaCl, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ CaCl₂) инкубируют с 20 мкл раствора испытываемого соединения и 10 мкл раствора [¹²⁵I]-SDF-1 (конечная концентрация каждого составляет 150 пМ) в планшетах для анализа с U-образным дном (Corning, Corning, NY). Затем мембраны инкубируют при комнатной температуре в течение 120 мин, инкубацию прекращают путем трансфецирования 80 мкл каждой реакционной смеси в каждую лунку с фильтром из стекловолокна и фильтруют вакуумной фильтрацией (Multiscreen Vacuum Manifold, Millipore). Каждый планшет промывают четыре раза 80 мкл/лунку промывочного буфера (20 мМ HEPES, pH 7,4 и 90 мМ NaCl) и затем сушат на воздухе в течение ночи. После прибавления 35 мкл/лунку Supermix коктейля в каждый планшет на планшете сохраняется радиоактивность, которую определяют с помощью Trilux MicroBeta (PerkinElmer, Boston, MA).

Испытанные 196 соединений, которые имеют значения IC_{50} от 0,003 мкМ до 0,1 мкМ в анализе ГТР-связывания, дополнительно оценивают анализом радиолигандного связывания. Результаты показывают, что они обладают ингибирующей активностью в интервале от 10 до 1200 нМ.

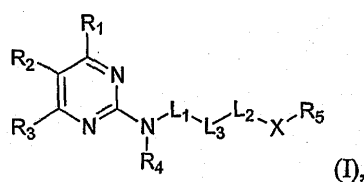
Другие варианты осуществления изобретения

Все признаки, раскрываемые в описании, могут быть объединены в любой комбинации. Каждый признак, раскрываемый в описании, может быть заменен другим (альтернативным) признаком, служащим той же самой, эквивалентной или аналогичной цели. Таким образом, если специально не предусмотрено иное, каждый раскрываемый признак представляет собой только пример общего ряда эквивалентных или аналогичных признаков.

Специалист в данной области техники из представленного выше описания может легко установить существенные характеристики настоящего изобретения и, не выходя за границы сущности и объема изобретения, может осуществить различные изменения и модификации изобретения, чтобы адаптировать его к различным видам применения и различным условиям. Следовательно, другие варианты осуществления изобретения также охватываются объемом нижеследующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где

X представляет собой -N(R_a)-;

L₁ представляет собой C₁-C₁₀алкилен или -C(O)-;

L₂ отсутствует или представляет собой C₁-C₁₀алкилен;

L₃ представляет собой C₃-C₂₀циклоалкилен;

каждый из R₁, R₂ и R₃ независимо представляет собой H, C₁-C₁₀алкил, C₃-C₂₀циклоалкил, C₃-C₂₀гетероциклоалкил, арил, гетероарил, галоген, CN, OR_c, COOR_c, OC(O)R_c, C(O)R_c, C(O)NR_cR_d или NR_cR_d;

R₄ представляет собой H и

R₅ представляет собой C₃-C₂₀циклоалкил, C₃-C₂₀гетероциклоалкил, арил, гетероарил или C₁-C₁₀алкил, замещенный C₃-C₂₀циклоалкилом, C₃-C₂₀гетероциклоалкилом или N(R_eR_f);

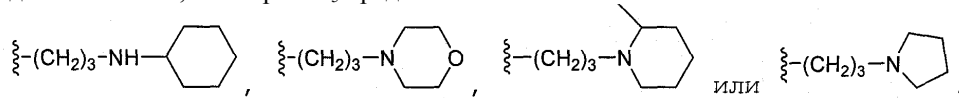
где каждый из R_a, R_b, R_c, R_d, R_e и R_f независимо представляет собой H, C₁-C₁₀алкил, C₃-C₂₀циклоалкил, C₃-C₂₀гетероциклоалкил, арил, гетероарил или -C(O)R, причем R представляет собой H, C₁-C₁₀алкил, C₃-C₂₀циклоалкил, C₃-C₂₀гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или его соль.

2. Соединение по п.1, в котором L_3 представляет собой циклогексилен.

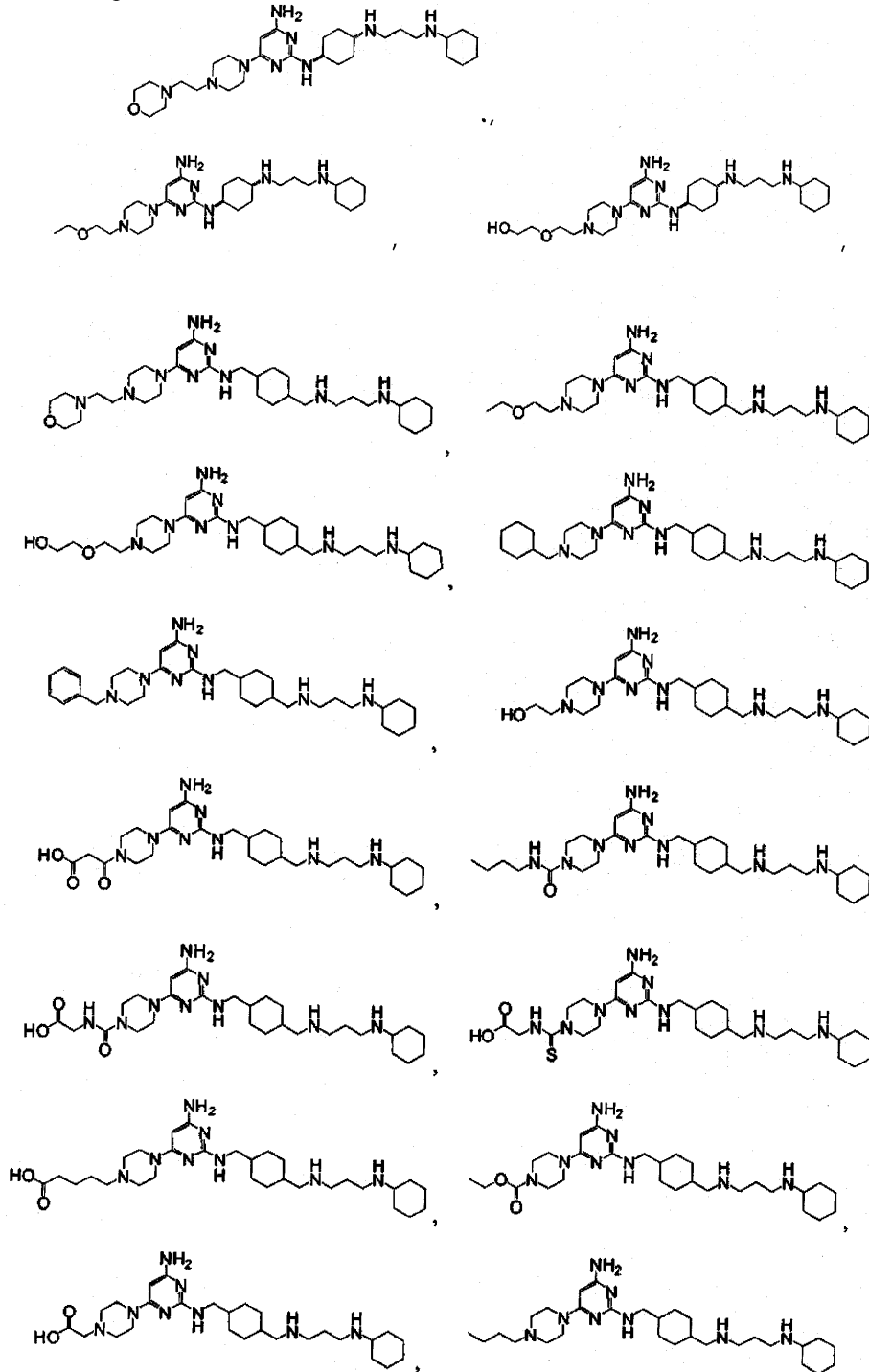
3. Соединение по п.1, в котором R_5 представляет собой C_1 - C_{10} алкил, замещенный $N(R_cR_f)$ или C_3 - C_{20} гетероциклоалкил.

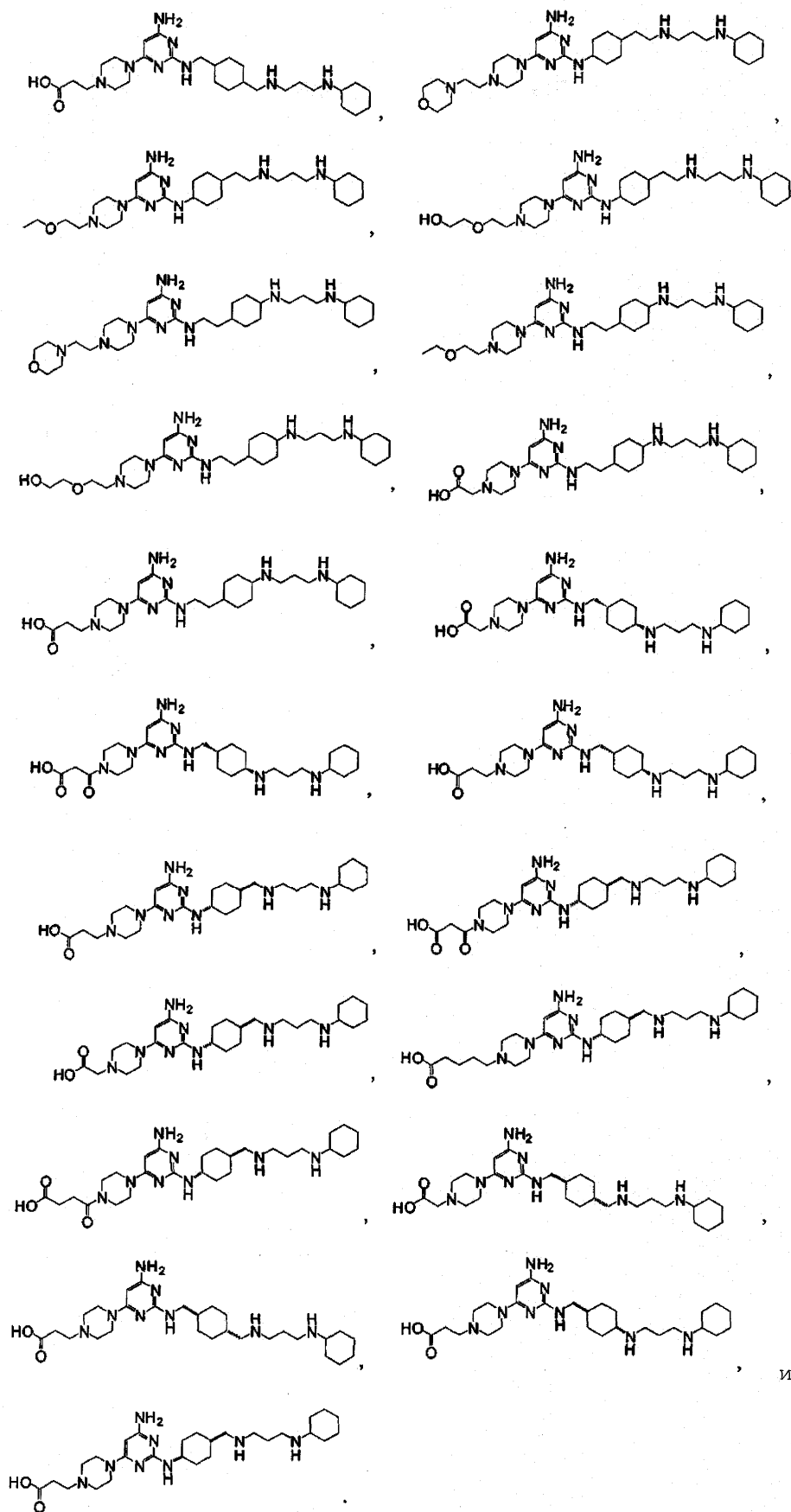
4. Соединение по п.3, в котором R_5 представляет собой



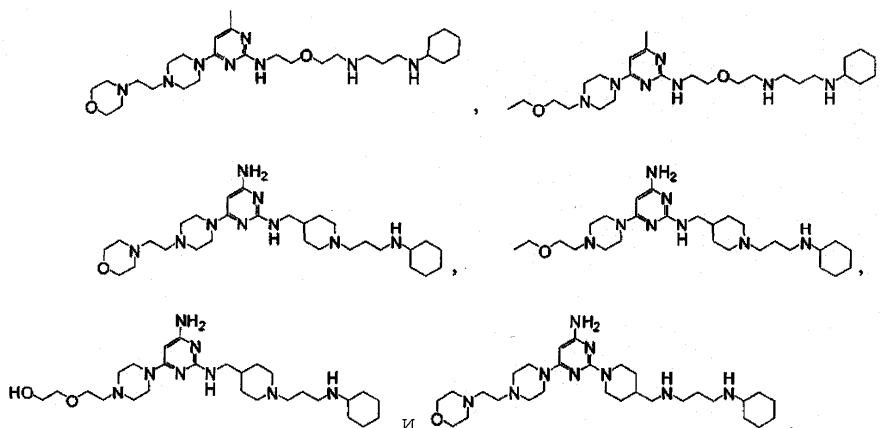
5. Соединение по п.1, в котором R_3 представляет собой C_3 - C_{20} гетероциклоалкил, замещенный C_1 - C_{10} алкилом, который необязательно замещенный $PO(OR')_2$, OSO_3R' или $COOR'$, C_3 - C_{20} циклоалкилом, C_3 - C_{20} гетероциклоалкилом, арилом, группами OR' , $C(O)R'$, $COOR'$, $C(O)N(R'R'')$, SO_2R' или $C(S)N(R'R'')$, в которых каждый из R' и R'' независимо представляет собой H , C_1 - C_{10} алкил, C_3 - C_{20} циклоалкил, C_3 - C_{20} гетероциклоалкил, арил или гетероарил.

6. Соединение, представляющее собой одно из

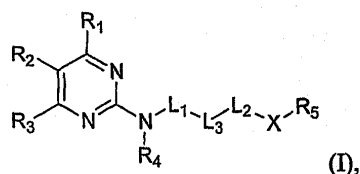




7. Соединение, представляющее собой одно из



8. Соединение формулы (I)



где

X представляет собой -N(R_a)-;

L₁ представляет собой C₁-C₁₀алкилен или -C(O)-;

L₂ отсутствует или представляет собой C₁-C₁₀алкилен;

L₃ представляет собой, C₃-C₂₀циклоалкил или отсутствует;

R₁ представляет собой H, C₁-C₁₀алкил, C₃-C₂₀циклоалкил, арил, гетероарил, галоген, CN, OR_c, CO-OR_c, OC(O)R_c, C(O)R_c, C(O)NR_cR_d или NR_cR_d;

каждый из R₂ и R₃ независимо представляет собой H, C₁-C₁₀алкил, C₃-C₂₀циклоалкил, C₃-C₂₀гетероциклоалкил, арил, гетероарил, галоген, CN, OR_c, COOR_c, OC(O)R_c, C(O)R_c, C(O)NR_cR_f или NR_cR_f;

R₄ представляет собой H и

R₅ представляет собой H, C₁-C₁₀алкил, C₃-C₂₀циклоалкил, C₃-C₂₀гетероциклоалкил, арил или гетероарил или R₄ и R₅ вместе представляют собой C₁-C₁₀алкилен или C₁-C₁₀гетероалкилен;

в которых каждый из R_a, R_b, R_c, R_d, R_e и R_f независимо представляет собой H, C₁-C₁₀алкил, C₃-C₂₀циклоалкил, C₃-C₂₀гетероциклоалкил, арил или гетероарил, или его соль.

9. Соединение по п.8, в котором

X представляет собой -N(R_a)-;

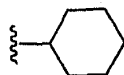
каждый из L₁ и L₂ независимо представляет собой C₁-C₁₀алкилен;

L₃ отсутствует;

R₁ представляет собой NR_cR_d;

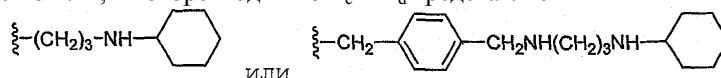
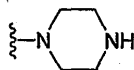
каждый из R₂ и R₃ независимо представляет собой H, C₁-C₁₀алкил, галоген или C₃-C₂₀циклоалкил и

R₅ представляет собой H или C₃-C₂₀циклоалкил или R₄ и R₅ вместе представляют собой C₁-C₁₀алкилен или C₁-C₁₀гетероалкилен.

10. Соединение по п.9, в котором R₅ представляет собой

или R₄ и R₅ вместе представляют собой -CH₂CH₂-.

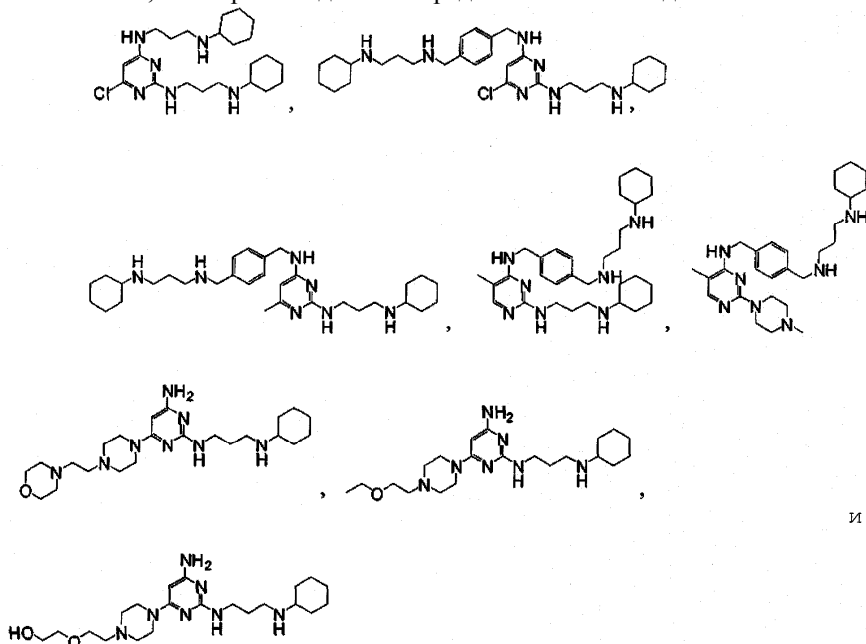
11. Соединение по п.9, в котором один из R_c и R_d представляет собой C₁-C₁₀алкил, замещенный арилом или группой N(RR'), в которой каждый из R и R' независимо представляет собой H, C₁-C₁₀алкил, C₃-C₂₀циклоалкил, C₃-C₂₀гетероциклоалкил, арил или гетероарил.

12. Соединение по п.11, в котором один из R_c и R_d представляет13. Соединение по п.9, в котором R₃ представляет собой группу

замещенную C₁-C₁₀алкилом, который, в свою очередь, замещен C₃-C₂₀гетероциклоалкилом или OR,

причем R представляет собой H, C₁-C₁₀алкил, C₃-C₂₀циклоалкил, C₃-C₂₀гетероциклоалкил, арил или гетероарил.

14. Соединение по п.9, в котором соединение представляет собой одно из



15. Применение соединения по любому из пп.1-14 или его соли для лечения воспалительного или иммунопатологического заболевания, болезни роста или дегенеративного заболевания или повреждения тканей у субъекта.

16. Применение по п.15, в котором воспалительное или иммунопатологическое заболевание представляет собой ретинопатию, астму, аллергический ринит, гиперчувствительное заболевание легких, аутоиммунную болезнь, отторжение трансплантата, инфекцию вируса иммунодефицита человека или рак.

17. Применение по п.15, где рак представляет собой рак мозга, молочной железы, предстательной железы, толстой кишки, почки, яичника, щитовидной железы, легких или кроветворных органов.

18. Применение по п.15, в котором гиперчувствительное заболевание легких представляет собой идиопатический легочный фиброз.

19. Применение по п.15, в котором аутоиммунная болезнь представляет собой ревматоидный артрит, системную эритематозную волчанку, анкилозирующий спондилит или системный склероз.

20. Применение по п.15, в котором болезнь роста или дегенеративное заболевание представляет собой спинальную мышечную атрофию, мышечную дистрофию Дюшенна, болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера.

21. Применение по п.15, в котором повреждение тканей представляет собой повреждение головного мозга, сердца, печени, скелетных мышц, почек, поджелудочной железы, легких, кожи или желудочно-кишечного тракта.

22. Применение соединения по любому из пп.1-14 или его соли для увеличения миграции в кровь клеток, продуцируемых костным мозгом, у субъекта.

23. Применение по п.22, в котором клетки, продуцируемые костным мозгом, представляют собой клетки CD34⁺ или клетки CD133⁺.

24. Применение по п.22, в котором клетки, продуцируемые костным мозгом, являются стволовыми клетками или эндотелиальными клетками-предшественниками.

25. Применение по п.22, в котором субъекту одновременно вводят эффективное количество фактора роста G-CSF.

