

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202090259** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки  
2020.05.25(22) Дата подачи заявки  
2018.07.09(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01)  
*C07D 409/14* (2006.01)  
*A61K 31/444* (2006.01)  
*A61K 31/496* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)(54) **НОВЫЕ ГЕТЕРОАРИЛАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАК СЕЛЕКТИВНЫЕ  
ИНГИБИТОРЫ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗ 1 И/ИЛИ 2 (HDAC1-2)**

(31) 17382447.5

(32) 2017.07.10

(33) EP

(86) PCT/ES2018/070491

(87) WO 2019/012172 2019.01.17

(71) Заявитель:

МЕДИБИОФАРМА, С.Л. (ES)

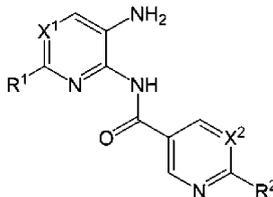
(72) Изобретатель:

Кастро Паломино Лария Хулио,  
Камачо Гомес Хуан, Родригес  
Иглесиас Родольфо (ES)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к новым гетероарилаамидным производным формулы (I)



(I)

как селективным ингибиторам гистондеацетилазы 1 и/или 2 (HDAC1-2), к способам их получения, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и применению указанных соединений для изготовления лекарственного средства для лечения патологических состояний или заболеваний, которые можно облегчить путем ингибирования активности гистондеацетилазы класса I, в частности HDAC1 и HDAC2, таких как рак, нейродегенеративные заболевания, инфекционные заболевания, воспалительные заболевания, сердечная недостаточность и гипертрофия сердца, диабет, поликистоз почек, серповидно-клеточная анемия и β-талассемия, и к способам лечения указанных выше заболеваний.

A1

202090259

202090259

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-561336EA/061

### НОВЫЕ ГЕТЕРОАРИЛАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАК СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗ 1 И/ИЛИ 2 (HDAC1-2)

#### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым гетероариламидным производным как селективным ингибиторам по меньшей мере одного фермента гистондеацетилазы класса I, выбранного из HDAC1 и HDAC2.

Другими задачами настоящего изобретения является предложить способ получения этих соединений; фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество этих соединений; соединения для использования при лечении патологических состояний, нарушений или заболеваний, которые можно облегчить путем ингибирования активности по меньшей мере одного фермента гистондеацетилазы класса I, выбранного из HDAC1 и HDAC2, таких как рак, нейродегенеративные заболевания, инфекционные заболевания, воспалительные заболевания, сердечная недостаточность и гипертрофия сердца, диабет, поликистоз почек, серповидно-клеточная анемия и  $\beta$ -талассемия.

#### Уровень техники

Гистондеацетилазы (HDAC) катализируют удаление ацетильных групп из гистонов, белков, которые организуют и модулируют структуру хроматина в нуклеосомах. Опосредованное HDAC деацетилирование связанных с хроматином гистонов регулирует экспрессию различных генов по всему геному. Важно отметить, что HDAC связаны с раком, а также с другими состояниями и заболеваниями.

Существует по меньшей мере 18 подтипов HDAC, и они подразделяются на три семейства HDAC: класс I (HDAC 1, 2, 3 и 8) и класс II (HDAC 4, 5, 6, 7, 9 и 10) HDAC представляют собой цинк-зависимые амидогидролазы с консервативным каталитическим ядром, но различающиеся по размеру, доменной структуре, тканевому паттерну экспрессии и клеточной локализации (Johnstone, Ricky W. Histone-deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer. Nature reviews Drug discovery, 2002, vol. 1, No 4, p. 287-299). Другой HDAC, HDAC11, находится на границе между этими двумя классами. HDAC класса III (сиртуины 1-7) являются  $NAD^+$ -зависимыми и не родственными по последовательности классам I и II (HOLBERT, Marc A.; MARMORSTEIN, Ronen. Structure and activity of enzymes that remove histone modifications. Current opinion in structural biology, 2005, vol. 15, No 6, p. 673-680).

В качестве регулятора обычной посттрансляционной модификации ацетилирования белка цинк-зависимые гистондеацетилазы (HDAC класса I и II) играют ключевую роль в разнообразных клеточных процессах. Семейство цинк-зависимых гистондеацетилаз по-разному вовлечено в различные патологические состояния. Цинк-зависимым HDAC уделялось много внимания как мишеням действия противораковых препаратов. Ингибиторы этих ферментов обладают замечательной способностью индуцировать терминальную дифференцировку трансформированных клеток, предположительно путем

изменения паттернов экспрессии генов путем влияния на состояние ацетилирования выбранных лизиновых остатков гистона (MARKS, Paul A., et al. Histone deacetylase inhibitors. *Advances in cancer research*, 2004, vol. 91, p. 137-168).

Однако известно, что HDAC образуют мультибелковые комплексы со многими регуляторными белками внутри клетки. Каждый изофермент взаимодействует с определенной серией регуляторных белков и факторов транскрипции и имеет определенный набор субстратов, и, таким образом, регулирует определенный ряд генов и белков (WITT, Olaf, et al. HDAC family: What are the cancer relevant targets? *Cancer letters*, 2009, vol. 277, No 1, p. 8-21).

#### HDAC1/HDAC2 и рак

В отличие от других ферментов класса I, HDAC1 и HDAC2 являются новыми терапевтическими мишенями для лечения рака и других заболеваний. (HUANG, Lili. Targeting histone deacetylases for the treatment of cancer and inflammatory diseases. *Journal of cellular physiology*, 2006, vol. 209, No 3, p. 611-616). Опосредованный RNAi нокаун экспрессии HDAC1 ингибирует пролиферацию и, что важно, индуцирует апоптоз в нескольких линиях опухолевых клеток *in vitro* (GLASER, Keith B., et al. Role of class I and class II histone deacetylases in carcinoma cells using siRNA. *Biochemical and biophysical research communications*, 2003, vol. 310, No 2, p. 529-536).

Также было показано, что в отсутствие HDAC1 клетки могут задерживаться либо в фазе G1 клеточного цикла, либо в переходе G2/M, что приводит к потере митотических клеток, ингибированию роста клеток и увеличению процента апоптозных клеток. (SENESE, Silvia, et al. Role for histone deacetylase 1 in human tumor cell proliferation. *Molecular and cellular biology*, 2007, vol. 27, No 13, p. 4784-4795).

Кроме того, известно также, что в клетках рака толстой кишки HDAC1 и HDAC2 сверхэкспрессируются, при этом взаимодействия между факторами транскрипции и эпигенетическими модуляторами координируют активацию промоторной активности HDAC1 и HDAC2 в указанных клетках. (YANG, Hui, et al. Overexpression of histone deacetylases in cancer cells is controlled by interplay of transcription factors and epigenetic modulators. *The FASEB Journal*, 2014, vol. 28, No 10, p. 4265-4279).

Было продемонстрировано, что селективное ингибирование HDAC1/HDAC2 с использованием соединений или РНК-интерференции вызывает дифференцировку и снижает жизнеспособность в клеточных линиях нейробластомы. (FRUMM, Stacey M., et al. Selective HDAC1/HDAC2 inhibitors induce neuroblastoma differentiation. *Chemistry & biology*, 2013, vol. 20, No 5, p. 713-725).

Недавно проведенные исследования показали, что ингибирование или сайленсинг гистондеацетилазы 2 (HDAC2) восстанавливает образование первичных ресничек в клетках аденокарциномы протоков поджелудочной железы (PDAC). Потеря первичных ресничек часто наблюдается в опухолевых клетках, включая клетки PDAC, что позволяет предположить, что отсутствие данной органеллы может способствовать онкогенезу посредством aberrантной сигнальной трансдукции и неспособности выйти из клеточного

цикла. Инактивация HDAC2 приводит к снижению экспрессии Aurora A, что способствует разборке первичных ресничек. Согласно этим исследованиям HDAC2 контролирует цилиогенез независимо от Kras, что облегчает экспрессию Aurora A, что позволяет предположить, что HDAC2 является новым регулятором образования первичных ресничек в клетках PDAC. (KOBAYASHI, Tetsuo, et al. HDAC2 promotes loss of primary cilia in pancreatic ductal adenocarcinoma. *EMBO reports*, 2016, p. e201541922).

С другой стороны, было продемонстрировано, что ингибиторы HDAC1/HDAC2 представляют потенциальную возможность терапии В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL), и этот специфический ингибитор может быть терапевтически полезным для пациентов с B-ALL. (STUBBS, Matthew C., et al. Selective Inhibition of HDAC1 and HDAC2 as a Potential Therapeutic Option for B-ALL. *Clinical Cancer Research*, 2015, vol. 21, No 10, p. 2348-2358).

Что касается опухолей центральной нервной системы (ЦНС), в частности опухолей головного и спинного мозга, известно, что проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) является одной из основных проблем, препятствующих успешному терапевтическому таргетированию при глиобластоме (GBM), поскольку более 98% лекарственных средств не проходят через ГЭБ. В этом отношении сообщалось об ингибиторе HDAC класса I, в частности об ингибиторе HDAC1/HDAC2, который проходит через ГЭБ. Этот ингибитор проявлял цитотоксичность *in vitro* на панели клеточных линий, инициирующих опухоль головного мозга (линии BTIC), и увеличивал выживаемость в комбинации с алкилирующим агентом темозоломидом (TMZ) в ортотопической модели BTIC *in vivo*. (GRINSHTEIN, Natalie, et al. Small molecule epigenetic screen identifies novel EZH2 and HDAC inhibitors that target glioblastoma brain tumor-initiating cells. *Oncotarget*, 2016, vol. 7, No 37, p. 59360-59376).

Другие исследования указывают на то, что селективные ингибиторы гистондеацетилазы класса I преодолевают резистентность к темозоломиду и снижают экспрессию NF-κB-регулируемых обеспечивающих выживание генов в резистентной к темозоломиду клеточной линии глиобластомы. (Zong-yang Li, et al, Histone Deacetylase Inhibitor RGFP109 Overcomes Temozolomide Resistance by Blocking NF-κB-Dependent Transcription in Glioblastoma Cell Lines, *Neurochem Res*, September 2016, DOI 10.1007/s11064-016-2043-5).

Существуют исследования, демонстрирующие, что ингибирование как HDAC1, так и HDAC2 необходимо для снижения экспрессии BRCA1, CHK1 и RAD51, усиления индуцированного цитарабином или даунорубицином повреждения ДНК и апоптоза и отмены активации контрольной точки клеточного цикла, индуцированного цитарабином или даунорубицином, в клетках острого миелоидного лейкоза (AML). (ZHAO, J., et al. Histone deacetylases 1 and 2 cooperate in regulating BRCA1, CHK1, and RAD51 expression in acute myeloid leukemia cells. *Oncotarget*, 2016).

Гистондеацетилаза 2 (HDAC2) имеет решающее значение для эмбрионального развития, влияет на передачу сигналов цитокина, релевантную для иммунных ответов, и

часто существенно сверхэкспрессирована в солидных опухолях. В частности, при раке легких была продемонстрирована aberrантная экспрессия HDAC2, и ее инактивация привела к регрессии роста опухолевых клеток и активации клеточного апоптоза посредством активации p53 и Bax и подавления Bcl2. (JUNG, Kwang Hwa, et al. HDAC2 overexpression confers oncogenic potential to human lung cancer cells by deregulating expression of apoptosis and cell cycle proteins. *Journal of cellular biochemistry*, 2012, vol. 113, No 6, p. 2167-2177).

С другой стороны, исследования продемонстрировали повышенную экспрессию HDAC1/HDAC2 при дисплазии шейки матки и карциноме шейки матки по сравнению с нормальным эпителием шейки матки. В указанных исследованиях бортезомиб и ингибитор HDAC были комбинированы и показали синергетическое уничтожение HPV-позитивных, но не HPV-негативных клеточных линий рака шейки матки. Аналогичным образом, лечение ксенотрансплантатов HeLa комбинацией бортезомиба и ингибитора HDAC1/HDAC2 замедляло рост опухоли значительно более эффективно, чем любой из препаратов бортезомиба в отдельности, что позволяет предположить, что комбинированное лечение ингибиторами HDAC с бортезомибом требует исследования для лечения рака шейки матки. (LIN, Zhenhua, et al. Combination of proteasome and HDAC inhibitors for uterine cervical cancer treatment. *Clinical Cancer Research*, 2009, vol. 15, No 2, p. 570-577.)

Другие исследования связывают экспрессию HDAC 1 и HDAC2 при гепатоцеллюлярной карциноме (HCC) и их корреляцию с клиническими данными и выживаемостью пациентов. Указанные исследования показали, что HDAC1 и HDAC2 экспрессированы значительно выше в раковых клетках по сравнению с нормальной тканью. В частности, высокая экспрессия HDAC2 связана с плохой выживаемостью при низкоккачественных опухолях и на ранних стадиях ( $p < 0,05$ ), что позволяет предположить, что экспрессия HDAC2 оказывает влияние на выживаемость пациента. (QUINT, Karl, et al. Clinical significance of histone deacetylases 1, 2, 3, and 7: HDAC2 is an independent predictor of survival in HCC. *Virchows Archiv*, 2011, vol. 459, No 2, p. 129-139). Кроме того, было обнаружено, что низкая экспрессия фруктозо-1,6-бисфосфатазы (FBP1) коррелирует с высокими уровнями белков HDAC1 и HDAC2 в тканях пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (HCC). Обработка клеток HCC ингибиторами HDAC или нокдаун HDAC1 и/или HDAC2 восстанавливали экспрессию FBP1 и ингибировали рост клеток HCC. (Yang J, et al. Inhibiting histone deacetylases suppresses glucose metabolism and hepatocellular carcinoma growth by restoring FBP1 expression. *Sci Rep*. 2017 Mar 6; 7:43864).

Сверхэкспрессия HDAC2 коррелирует с метастазированием, прогрессированием и повышенной экспрессией белка множественной лекарственной резистентности при раке молочной железы, что позволяет предположить, что HDAC2 может быть прогностическим фактором у пациентов с раком молочной железы, особенно у пациентов, получавших терапию антрациклинами (ZHAO, Haishan, et al. HDAC2 overexpression is a poor prognostic factor of breast cancer patients with increased multidrug resistance-associated protein

expression who received anthracyclines therapy. Japanese journal of clinical oncology, 2016).

В то же время экспрессия HDAC1 существенно коррелирует с молекулярными подтипами опухолей, причем самая высокая экспрессия наблюдалась в люминальных опухолях при инвазивных протоковых карциномах молочной железы (SEO, Jinwon, et al. Expression of histone deacetylases HDAC1, HDAC2, HDAC3, and HDAC6 in invasive ductal carcinomas of the breast. Journal of breast cancer, 2014, vol. 17, No 4, p. 323-331).

Различные доказательства участия HDAC1 и HDAC2 в развитии рака позволяют предположить, что ингибиторы, селективные для этих подтипов, могут демонстрировать улучшенный терапевтический индекс благодаря повышенной клинической эффективности и/или лучшей переносимости по сравнению с пан-ингибиторами HDAC.

#### HDAC1/HDAC2 и нейродегенеративные заболевания

Значительное количество данных указывает на участие HDAC в различных биологических процессах. Наряду с этим, исследования показали, что HDAC класса I играет существенную роль в развитии нервной системы.

Что касается вышеизложенного, лечение ингибиторами HDAC показало уменьшение когнитивного дефицита в генетических моделях нейродегенеративных заболеваний (FISCHER, Andre, et al. Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodeling. Nature, 2007, vol. 447, No 7141, p. 178-182), и также они использовались для лечения когнитивных нарушений, связанных с ранней стадией болезни Альцгеймера (AD)(KILGORE, Mark, et al. Inhibitors of class 1 histone deacetylases reverse contextual memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. Neuropsychopharmacology, 2010, vol. 35, No 4, p. 870-880). Эти исследования позволяют предположить, что модуляция памяти посредством ингибирования HDAC обладает значительным терапевтическим потенциалом для многих мнестических и когнитивных нарушений.

Появляющиеся в настоящее время литературные источники позиционируют HDAC класса I, в частности HDAC1 и HDAC2, в качестве важных контрольных точек в развитии мозга. Высокоомологичные HDAC1 и HDAC2 обнаруживаются на разных стадиях нейронального коммитирования и дифференцировки в процессе развития центральной нервной системы, зависящего от возраста. Это подразумевает их вклад в регуляцию специфической для развития экспрессии генов и в сохранении центральной нервной системы (ЦНС). Эти процессы, по-видимому, особенно чувствительны к нарушению эпигенетической регуляции генов, приводящему, среди прочего, к синдромам, связанным с задержкой умственного развития, а также к сложным психическим расстройствам. Экспрессия HDAC1 и HDAC2 в процессе развития мозга и участие HDAC1 и HDAC2 в нейрогенезе были широко продемонстрированы в ходе проведенных исследований. (ZIEMKA-NALECZ, Malgorzata; JAWORSKA, Joanna; ZALEWSKA, Teresa. Histone deacetylases 1 and 2 are required for brain development. International Journal of Developmental Biology, 2015, vol. 59, No 4-5-6, p. 171-177; и в приведенных там ссылках).

Аналогичным образом, другие исследования показали, что селективное

фармакологическое ингибирование HDAC2 является осуществимым, и что ингибирование каталитической активности этого фермента может служить в качестве терапевтического подхода для усиления процессов обучения и памяти, на которые воздействует множество неврологических и психических расстройств (WAGNER, F. F., et al. Kinetically selective inhibitors of histone deacetylase 2 (HDAC2) as cognition enhancers. *Chemical science*, 2015, vol. 6, No 1, p. 804-8159). Таким образом, было показано, что HDAC2 регулирует мнестические процессы и само по себе представляет интересную мишень для улучшения памяти или угасания в памяти, влияя на такие состояния, без ограничения, как болезнь Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство или наркотическая зависимость. (XU, Ke, et al. Targeting HDACs: a promising therapy for Alzheimer's disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2011, vol. 2011.).

Кроме того, в других исследованиях было выявлено участие HDAC1 в полиглутаминовых заболеваниях, включая болезнь Гентингтона, и использование HDAC1-селективных ингибиторов в качестве терапевтического воздействия при этих нарушениях (THOMAS, Elizabeth A. Involvement of HDAC1 and HDAC3 in the pathology of polyglutamine disorders: therapeutic implications for selective HDAC1/HDAC3 inhibitors. *Pharmaceuticals*, 2014, vol. 7, No 6, p. 634-661).

Аналогичным образом, был идентифицирован специфичный для изоформ ингибитор HDAC1-2 с защитным действием против MPP+ /MPTP-индуцированной гибели нейронов в модели болезни Паркинсона (PD) как *in vitro*, так и *in vivo*, что позволяет предположить, что селективное ингибирование HDAC1 и HDAC2 открывает дорогу новым стратегиям лечения PD (CHOONG, Chi-Jing, et al. A novel histone deacetylase 1 and 2 isoform-specific inhibitor alleviates experimental Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 2016, vol. 37, p. 103-116).

#### HDAC1/HDAC2 и воспалительные заболевания

Исследования показали новый ряд доказательств, демонстрирующих участие эпигенетической регуляции структуры хроматина путем опосредованного HDAC1/2 гипоацетилирования гистонов в индуцированной пчелиным ядом (BV) персистентной спонтанной ноцицепции (PSN) и тепловой гиперчувствительности, и демонстрируют полезные эффекты HDACi класса I в предотвращении возникновения периферической воспалительной боли. (YANG, F., et al. Selective class I histone deacetylase inhibitors suppress persistent spontaneous nociception and thermal hypersensitivity in a rat model of bee venom-induced inflammatory pain, *Acta physiologica Sinica*, 2015, vol. 67, No 5, p. 447-454).

С другой стороны, исследования продемонстрировали более высокие уровни экспрессии HDAC1 и HDAC2 в левых желудочках (ЛЖ) крыс с сердечной недостаточностью (HF). Данное исследование позволяет предположить, что ингибирование HDAC может улучшить сердечную функцию и ослабить влияние сердечной недостаточности (HF) на сердечный метаболизм и воспаление (LKHAGVA, Baigalmaa, et al. Novel histone deacetylase inhibitor modulates cardiac peroxisome proliferator-activated receptors and inflammatory cytokines in heart failure. *Pharmacology*, 2015, vol. 96,

№ 3-4, p. 184-191).

Ацетилирование белка является важнейшим механизмом регуляции транскрипционных и воспалительных процессов. Исследования показали, что неселективные ингибиторы гистондеацетилазы могут защищать сетчатку от ишемического повреждения у крыс. Данное исследование продемонстрировало, что подавление экспрессии HDAC2 может эффективно снизить ишемическое повреждение сетчатки, указывая на то, что разработка селективных ингибиторов HDAC2 может обеспечить эффективное лечение ишемического повреждения сетчатки. (FAN, Jie, et al. Inhibition of HDAC2 Protects the Retina From Ischemic Injury. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2013, vol. 54, No 6, p. 4072-4080).

#### HDAC1/HDAC2 и сердечная недостаточность

HDAC2 идентифицирована как важная молекулярная мишень в сердце, и вместе с Gsk3beta считается компонентами регуляторного пути, обеспечивая привлекательную терапевтическую мишень для лечения гипертрофии сердца и сердечной недостаточности (TRIVEDI, Chinmay M., et al. Hdac2 regulates the cardiac hypertrophic response by modulating Gsk3 $\beta$  activity. *Nature medicine*, 2007, vol. 13, No 3, p. 324-331).

Индукция Hsp70 в ответ на различные гипертрофические стрессы и последующая активация HDAC2 запускают гипертрофию сердца, акцентируя HSP70/HDAC2 в качестве нового механизма, регулирующего гипертрофию (MCKINSEY, Timothy A. Targeting inflammation in heart failure with histone deacetylase inhibitors. *Molecular medicine*, 2011, vol. 17, No 5, p. 434).

Лечение *in vivo* животных с застойной сердечной недостаточностью (CHF) с помощью моцетиностата снижало CHF-зависимую повышающую регуляцию HDAC1 и HDAC2 в миокарде при CHF, улучшало сердечную функцию и уменьшало размер рубцов и общее количество коллагена, демонстрируя регуляцию *in vivo* сердечных фибробластов посредством ингибирования HDAC1-2 (NURAL-GUVENER, Hikmet, et al. Anti-fibrotic effects of class I HDAC inhibitor, mocetinostat is associated with IL-6/Stat3 signalling in ischemic heart failure. *International journal of molecular sciences*, 2015, vol. 16, No 5, p. 11482-11499).

#### HDAC1/HDAC2 при других заболеваниях

Недавние исследования показывают, что HDAC2 связывается с IRS-1 в клетках печени при диабете у мышей db/db. Эти мыши регулярно используются для скрининга различных миметиков инсулина, а также сенсibilизаторов инсулина (BAYLEY, Jerpe Seamus; PEDERSEN, Thomas Holm; NIELSEN, Ole Vækgaard. Skeletal muscle dysfunction in the db/db mouse model of type 2 diabetes. *Muscle & nerve*, 2016, vol. 54, No 3, p. 460-468). Данное связывание HDAC2 с IRS-1 приводит к снижению ацетилирования и снижению опосредованного инсулиновым рецептором фосфорилирования тирозина IRS-1. Соответственно, ингибитор HDAC трихостатин А (TSA) или сайленсинг гена HDAC2 усиливают ацетилирование IRS-1 и частично ослабляют инсулинорезистентность (С.

Kaiser, S.R. James, Acetylation of insulin receptor substrate-1 is permissive for tyrosine phosphorylation, *BMC Biol.* 2 (2004) 23).

С другой стороны, селективные ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) появились в качестве потенциальной антилатентной терапии инфекции персистирующего вируса иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1). (BARTON, Kirston M., et al. Selective HDAC inhibition for the disruption of latent HIV-1 infection. *PloS one*, 2014, vol. 9, No 8, p. e102684). В частности, ингибитор HDAC энтинонат, селективный для ингибирования HDAC класса I, индуцировал экспрессию вируса в латентно инфицированных первичных CD4<sup>+</sup> Т-клетках, что делает данное соединение привлекательным новым вариантом для будущих клинических испытаний. (WIGHTMAN, Fiona, et al. Entinostat is a histone deacetylase inhibitor selective for class 1 histone deacetylases and activates HIV production from latently infected primary T cells. *AIDS (London, England)*, 2013, vol. 27, No 18, p. 2853).

Другие исследования показали решающую роль HDAC1 в патогенезе поликистоза почек (PKD) и указывают на ингибиторы HDAC как на потенциальные препараты для лечения PKD. Указанные исследования показали, что ингибирование HDAC класса I путем выключения HDAC1 подавляет образование кисты почки и искривление, вызванное дефицитом *pkd2*. (CAO, Ying, et al. Chemical modifier screen identifies HDAC inhibitors as suppressors of PKD models. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, vol. 106, No 51, p. 21819-21824).

Известно, что химическое ингибирование HDAC1/HDAC2 индуцирует фетальный гемоглобин (HbF) посредством активации GATA2. Терапевтическое вмешательство, направленное на реактивацию белка фетального гемоглобина (HbF), является многообещающим подходом для ослабления серповидно-клеточной анемии (SCD) и β-талассемии. Исследования показали, что генетический нокдаун гистондеацетилазы 1 или 2 достаточен для индуцирования HbF. (SHEARSTONE, Jeffrey R., et al. Chemical Inhibition of Histone Deacetylases 1 and 2 Induces Fetal Hemoglobin through Activation of GATA2. *PloS one*, 2016, vol. 11, No 4, p. e0153767).

Наконец, было продемонстрировано, что ингибиторы HDAC класса I повышают экспрессию PD-L1 и, в меньшей степени, PD-L2 в меланомах. Лечение ингибиторами HDAC приводило к быстрой апрегуляции ацетилирования гистонов гена PDL1, ведущей к повышенной и длительной экспрессии гена. Указанная апрегуляция PD-L1 ограничивалась ингибированием HDAC класса I, в частности HDAC1 и HDAC2. Эффективность сочетания ингибирования HDAC с блокадой PD-1 для лечения меланомы исследовали на мышинной модели B16F10. Результаты подчеркивают способность эпигенетических модификаторов усиливать иммунотерапию, что дает основание для комбинирования ингибиторов HDAC с блокадой PD-1 (WOODS, David M., et al. HDAC inhibition upregulates PD-1 ligands in melanoma and augments immunotherapy with PD-1 blockade. *Cancer immunology research*, 2015, vol. 3, No 12, p. 1375-1385).

### ИНГИБИТОРЫ HDAC

Несколько ингибиторов гистондеацетилаз было разработано и одобрено для

лечения заболеваний человека, в частности, в качестве противораковых средств, такие как: вориностат (кожная Т-клеточная лимфома и множественная миелома), ромидеписин (периферическая Т-клеточная лимфома) и белиностат (периферическая Т-клеточная лимфома) (TAN, Jiahuai, et al. Novel histone deacetylase inhibitors in clinical trials as anti-cancer agents. *Journal of hematology & oncology*, 2010, vol. 3, No 1, p. 5). Несмотря на то, что эти ингибиторы одобрены для лечения кожной и/или периферической Т-клеточной лимфомы, данные лекарственные средства все еще изучаются в клинических испытаниях для других типов рака, либо как отдельные препараты, либо в сочетании с другими препаратами, и другие ингибиторы HDAC находятся на различных стадиях клинических испытаний для разных гематологических и солидных опухолей.

Кроме перспективного влияния на противораковую активность, применение ингибиторов HDAC при других заболеваниях, таких как интерстициальный фиброз, аутоиммунные, воспалительные заболевания, метаболические нарушения и многое другие, также увеличивается.

Однако ингибиторы HDAC также связаны с токсичностью. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3 и 4 степени, наблюдаемыми при использовании ингибиторов HDAC, были тромбоцитопения, нейтропения, анемия, общая слабость и диарея (MOTTAMAL, Madhusoodanan, et al. Histone deacetylase inhibitors in clinical studies as templates for new anticancer agents. *Molecules*, 2015, vol. 20, No 3, p. 3898-39419).

Известные ингибиторы HDAC не проявляют заметной селективности к изоферменту HDAC. Это обстоятельство может быть причиной серьезных проблем в клинической практике, особенно при лечении заболеваний и состояний, при которых требуется длительное введение лекарственного средства. Следовательно, разработка селективных ингибиторов HDAC позволяет осуществлять преимущественное ингибирование только изофермента (изоферментов), имеющего отношение к конкретному заболеванию или состоянию, тем самым снижая вероятность контрпродуктивных и/или негативных последствий и сводя к минимуму цитотоксические эффекты у пациентов, возникающие в результате ненужного и нежелательного ингибирования других изоферментов HDAC. Поэтому желательно разработать новые селективные к изоформе ингибиторы HDAC, обладающие большей эффективностью и меньшей токсичностью у пациентов.

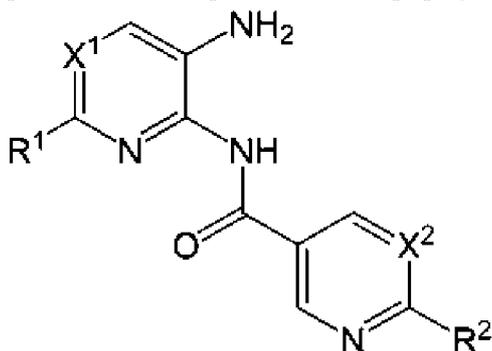
По-прежнему существует необходимость создания ингибиторов HDAC, в частности, сильных и/или селективных ингибиторов определенных классов HDAC.

Таким образом, задача, решаемая настоящим изобретением, заключается в том, чтобы предложить новые соединения в качестве ингибиторов гистондеацетилазы класса I и, в частности, в качестве селективных ингибиторов гистондеацетилазы, селективных в отношении HDAC1 и HDAC2.

Авторы настоящего изобретения разработали новые производные N-(3-аминопиридин-2-ил)никотинамида, удобно использующиеся в качестве сильных и селективных ингибиторов HDAC1 и/или HDAC2.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном из своих аспектов (аспект 1) настоящее изобретение относится к гетероариламидным производным формулы (I):



(I)

где:

- X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup> независимо представляют группу, выбранную из -CH и N;

- R<sup>1</sup> представляет собой:

a) фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, линейной или разветвленной C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильной группы и линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси,

b) пяти или шестичленное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, цианогруппы, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкила, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкокси и C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклического кольца, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;

- R<sup>2</sup> представляет группу, выбранную из:

a) -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>) группы, где:

1- R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, пяти- или шестичленный насыщенный цикл, содержащий необязательно дополнительный гетероатом как часть цикла, выбранный из N и O, который необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкильной группой или -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>) группой, где R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, пяти- или шестичленный насыщенный цикл, содержащий необязательно дополнительный гетероатом как часть цикла, выбранный из N и O, который необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкильной группой, или

2- R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо представляют группу, выбранную из атома водорода, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильной группы и линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, который необязательно замещен пяти- или шестичленным гетероциклом, содержащим один или два гетероатома, выбранные из N и O, как часть цикла, который необязательно замещен линейной или разветвленной C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкильной группой.

b) фенильного кольца, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из атомов галогена и цианогруппы,

с) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и гидроксигруппы,

d) C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> гетероарила, необязательно замещенного группой, выбранной из атома галогена, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила и линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси и -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>) группы, где R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, пяти- или шестичленный насыщенный цикл, содержащий необязательно дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, как часть цикла, и который необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкильной группой,

e) атома водорода,

и к их фармацевтически приемлемым солям.

Другими аспектами настоящего изобретения являются:

Аспект 2) - способы получения соединений аспекта 1.

Аспект 3) - фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения аспекта 1.

Аспект 4) - фармацевтические композиции согласно аспекту 3, дополнительно содержащие терапевтически эффективное количество одного или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из химиотерапевтических средств, противовоспалительных средств, стероидов, иммунодепрессантов, терапевтических антител и антагонистов аденозина.

Аспект 5) - соединения, как определено в аспекте 1, для применения при лечении заболеваний или патологических состояний, которые можно облегчить путем ингибирования гистондеацетилазы класса I, в частности HDAC1 и HDAC2.

Аспект 6) - способы лечения заболеваний, которые можно облегчить за счет ингибирования гистондеацетилазы класса I, выбранной из HDAC1 и HDAC2, путем введения соединений аспекта 1 или фармацевтических композиций аспекта 3 или 4 субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, где указанные заболевания могут быть выбраны из рака, выбранного из рака толстой кишки, легких, молочной железы, центральной нервной системы (ЦНС), рака шейки матки, аденокарциномы поджелудочной железы, гепатоцеллюлярной карциномы, рака желудка, рака тканей и Т-клеточных злокачественных новообразований, выбранных из острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, кожной Т-клеточной лимфомы, периферической Т-клеточной лимфомы, В-клеточной лимфомы и множественной миеломы; нейродегенеративных заболеваний, выбранных из болезни Альцгеймера, посттравматического стрессового расстройства, наркотической зависимости, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, токсичности амилоида-β (Aβ), атаксии Фридрейха, миотонической дистрофии, спинальной мышечной атрофии, синдрома ломкой X-хромосомы, спинально-церебеллярной атаксии, болезни Кеннеди, амиотрофического бокового склероза, болезни Ниманна-Пика, синдрома Питта-Хопкинса, спинальной и бульбарной мышечной атрофии, инфекционных заболеваний, воспалительных заболеваний, выбранных из аллергии, астмы, аутоиммунных заболеваний, целиакии,

гломерулонефрита, гепатита, воспалительного заболевания кишечника, реперфузионного повреждения и отторжения трансплантата, сердечной недостаточности и гипертрофии сердца, диабета, поликистоза почек и серповидно-клеточной анемии (SCD) и  $\beta$ -талассемии. Рак центральной нервной системы (ЦНС) выбран из менингиомы, нейробластомы, глиобластомы, медуллобластомы, глиомы, астроцитом, олигодендроглиом, эпендимом, ганглиоглиом, неврилеммом (шванном) и краниофарингиом.

Аспект 7) - комбинированные продукты соединений аспекта 1 с еще одним терапевтическим средством, выбранным из группы, состоящей из химиотерапевтических средств, противовоспалительных средств, стероидов, иммунодепрессантов, терапевтических антител и антагонистов аденозина, которые могут использоваться в комбинации с соединениями настоящей заявки для лечения связанных с HDAC заболеваний, нарушений или состояний. Одно или более дополнительных фармацевтических веществ можно вводить пациенту одновременно или последовательно.

Примеры химиотерапевтических средств включают ингибиторы протеасом (например, бортезомиб), химиотерапевтические средства для лечения рака ЦНС, включая темозоломид, карбоплатин, кармустин (BCNU), цисплатин, циклофосфамид, этопозид, иринотекан, ломустин (CCNU), метотрексат, прокарбазин, винкристин, и другие химиотерапевтические средства, такие как талидомид, ревлимид, и повреждающие ДНК средства, такие как мелфалан, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, этопозид, кармустин и тому подобное.

Примеры противовоспалительных соединений включают аспирин, холинсалицилаты, цефекоксиб, диклофенак калия, диклофенак натрия, диклофенак натрия с мизопростолом, дифлунизал, этодолак, фенопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, меклофенамат натрия, мефенамовая кислота, набуметон, напроксен, напроксен натрия, оксапрозин, пироксикан, рофекоксиб, салсалат, салицилат натрия, сулиндак, толметин натрия, вальдекоксиб и тому подобное.

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон и тому подобное.

Примеры иммунодепрессантов включают азатиоприн, хлорамбуцил, циклофосфамид, циклоспорин, даклизумаб, инфликсимаб, метотрексат, такролимус и тому подобное.

Примеры терапевтических антител для применения в комбинированной терапии включают, без ограничения, трастузумаб (например, анти-HER2), ранибизумаб (например, анти-VEGF-A), бевацизумаб (например, анти-VEGF), панитумумаб (например, анти-EGFR), цетуксимаб (например, анти-EGFR), ритуксан (анти-CD20) и антитела против с-MET.

Примеры средств - антагонистов аденозина для применения в комбинированной терапии включают, без ограничения, CPI-444, PBF-509 и AZD4635 (HTL-1071).

В еще одном аспекте (аспект 8) настоящее изобретение относится к комбинированному продукту, содержащему соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли и одно или более иммунотерапевтических средств, полезных при лечении рака, более предпочтительно рака толстой кишки, легких, молочной железы, центральной нервной системы, выбранного из менингиомы, нейробластомы, глиобластомы, медуллобластомы, глиомы, астроцитом, олигодендроглиом, эпендимом, ганглиоглиом, неврилеммом (шванном) и краниофарингиом, рака шейки матки, аденокарциномы поджелудочной железы, гепатоцеллюлярной карциномы, рака желудка, рака тканей и Т-клеточных злокачественных новообразований, таких как лейкозы и лимфомы, например, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, кожная Т-клеточная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома, В-клеточная лимфома и множественная миелома.

В предпочтительном варианте осуществления комбинированный продукт содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сокристалл, и одно или более иммунотерапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из антител против CTLA4, таких как ипилимумаб и тремелимумаб, антител против PD1, таких как MDX-1106 (ниволумаб), MK3475 (пембролизумаб), CT-011 (пидилизумаб) и AMP-224, и антител против PDL1, таких как MPDL3280A, MEDI4736 и MDX-1105. Компоненты комбинированного продукта находятся в одной и той же композиции или в отдельных композициях.

В другом предпочтительном варианте осуществления комбинированный продукт содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сокристалл, и одно или более химиотерапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из карбоплатина, кармустина (BCNU), цисплатина, циклофосфида, этопозида, иринотекана, ломустина (CCNU), метотрексата, прокарбазина, темозоломида, винкристина.

Соответственно, производные настоящего изобретения и фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения и/или их соли, могут использоваться в способе лечения патологических состояний или заболеваний организма человека, который включает введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, эффективного количества гетероариламидных производных по изобретению или их фармацевтически приемлемой соли.

Как указано выше, гетероариламидные производные изобретения могут использоваться для лечения или профилактики заболеваний, о которых известно, что они подвержены ослаблению при лечении ингибиторами гистондеацетилазы класса I, выбранной из HDAC1 и HDAC2. Такие заболевания включают рак, такой как рак толстой кишки, легких, молочной железы, центральной нервной системы (ЦНС), выбранный из менингиомы, нейробластомы, глиобластомы, медуллобластомы, глиомы, астроцитом, олигодендроглиом, эпендимом, ганглиоглиом, неврилеммом (шванном) и краниофарингиом, рака шейки матки, аденокарциномы поджелудочной железы,

гепатоцеллюлярной карциномы, рака желудка, рака тканей и Т-клеточных злокачественных новообразований, таких как лейкозы и лимфомы, например, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, кожная Т-клеточная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома, В-клеточная лимфома и множественная миелома; нейродегенеративные заболевания, выбранные из болезни Альцгеймера, посттравматического стрессового расстройства, наркотической зависимости, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, токсичности амилоида- $\beta$  ( $A\beta$ ), атаксии Фридрейха, миотонической дистрофии, спинальной мышечной атрофии, синдрома ломкой Х-хромосомы, спинально-церебеллярной атаксии, болезни Кеннеди, амиотрофического бокового склероза, болезни Ниманна-Пика, синдрома Питта-Хопкинса, спинальной и бульбарной мышечной атрофии; инфекционные заболевания, воспалительные заболевания, выбранные из аллергии, астмы, аутоиммунных заболеваний, целиакии, гломерулонефрита, гепатита, воспалительного заболевания кишечника, реперфузионного повреждения и отторжения трансплантата; сердечную недостаточность и гипертрофию сердца; диабет, поликистоз почек и серповидно-клеточную анемию (SCD) и  $\beta$ -талассемию.

Используемый в настоящем документе термин «атом галогена» включает атомы хлора, фтора, брома или йода, предпочтительно атомы фтора, хлора или брома. Термин галоген при использовании в качестве префикса имеет такое же значение.

В настоящем документе термин «галогеналкил» используется для обозначения  $C_1$ - $C_4$  алкила, замещенного одним или более атомами галогена, предпочтительно одним, двумя или тремя атомами галогена. Предпочтительно атомы галогена выбраны из группы, состоящей из атомов фтора или хлора. В предпочтительном варианте осуществления галогеналкильные группы представляют собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, замещенный одним, двумя или тремя атомами фтора или хлора.

В настоящем описании термин «алкильная группа» используется для обозначения линейных или разветвленных углеводородных радикалов ( $C_nH_{2n+1}$ ), имеющих от 1 до 6 атомов углерода. Примеры включают метильный, этильный, н-пропильный, изопротильный, н-бутильный, втор-бутильный, трет-бутильный, н-пентильный, 1-метилбутильный, 2-метилбутильный, изопентильный, 1-этилпропильный, 1,1-диметилпропильный, 1,2-диметилпропильный, н-гексильный, 1-этилбутильный, 2-этилбутильный, 1,1-диметилбутильный, 1,2-диметилбутильный, 1,3-диметилбутильный, 2,2-диметилбутильный, 2,3-диметилбутильный, 2-метилпентильный и 3-метилпентильный радикалы. В предпочтительном варианте осуществления указанные алкильные группы имеют от 1 до 3 атомов углерода ( $C_1$ - $C_3$  алкил).

Используемый в настоящем описании термин «циклоалкил» охватывает углеводородные циклические группы, содержащие от 3 до 12 атомов углерода. Указанные циклоалкильные группы могут иметь одно циклическое кольцо или несколько конденсированных колец. Такие циклоалкильные группы включают, например, однокольцевые структуры, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил,

циклогексил и тому подобное, или многокольцевые структуры, такие как адамантил, бицикло[2.2.1]гептан, 1,3,3-триметилбицикло[2,2,1]гепт-2-ил, (2,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил). В предпочтительном варианте осуществления указанные циклоалкильные группы охватывают углеводородные циклические группы, имеющие от 3 до 6 атомов углерода.

В настоящем описании термин «С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub> алкокси» используется для обозначения радикалов, которые содержат линейную или разветвленную С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub> алкильную группу, связанную с атомом кислорода (С<sub>n</sub>Н<sub>2n+1</sub>-О-). Предпочтительные алкоксирадикалы включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, трифторметокси, дифторметокси, гидроксиметокси, 2-гидроксиэтокси или 2-гидроксипропокси.

В настоящем описании термин «циклоалкокси» используется для обозначения радикалов, содержащих С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub> циклоалкильные группы, связанные с атомом кислорода.

В настоящем документе термины «пяти- или шестичленное гетероарильное кольцо» и «С<sub>5</sub>-С<sub>6</sub> гетероарильное кольцо» используются взаимозаменяемым образом для обозначения гетероароматических колец, содержащих углерод, водород и один или более гетероатомов, выбранных из N, O и S, как часть кольца. Предпочтительными группами являются необязательно замещенный пиридил, пиримидинил, тиенил. Когда гетероарильный радикал содержит 2 или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или различными.

В настоящем документе термин «С<sub>5</sub>-С<sub>6</sub> гетероциклическое кольцо» и «пяти- или шестичленный насыщенный гетероцикл» используются взаимозаменяемым образом для обозначения насыщенного гетероциклического кольца, содержащего углерод, водород и один или более гетероатомов, выбранных из N и O, как часть кольца. Указанные группы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями. Предпочтительными радикалами являются необязательно замещенные пиперидинил, пиперазинил и морфолинил. Когда гетероциклический радикал содержит 2 или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или различными.

В настоящем описании некоторые из атомов, радикалов, цепей или циклов, присутствующих в общих структурах изобретения, являются «необязательно замещенными». Это означает, что данные атомы, радикалы, цепи или циклы могут быть незамещенными или замещенными в любом положении одним или более, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, при этом атомы водорода, связанные с незамещенными атомами, радикалами, цепями или циклами, замещаются химически приемлемыми атомами, радикалами, цепями или циклами. Когда присутствуют два или более заместителей, каждый заместитель может быть одинаковым или различным.

В настоящем описании термин «фармацевтически приемлемая соль» используется для обозначения солей с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием. Фармацевтически приемлемые кислоты включают как неорганические кислоты, например, соляную, серную, фосфорную, дифосфорную, бромистоводородную,

йодистоводородную и азотную кислоты, так и органические кислоты, например, лимонную, фумаровую, малеиновую, яблочную, миндальную, аскорбиновую, щавелевую, янтарную, винную, бензойную, уксусную, метансульфоновую, этансульфоновую, бензолсульфоновую или п-толуолсульфоновую кислоту. Фармацевтически приемлемые основания включают гидроксиды щелочных металлов (например, натрия или калия), гидроксиды щелочноземельных металлов (например, кальция или магния) и органические основания, например, алкиламины, арилалкиламины и гетероциклические амины.

Другими предпочтительными солями по изобретению являются соединения четвертичного аммония, где эквивалент аниона ( $X^{-n}$ ) связан с положительным зарядом атома N.  $X^{-n}$  может быть анионом различных неорганических кислот, таким как, например, хлорид, бромид, йодид, сульфат, нитрат, фосфат, или анионом органической кислоты, таким как, например, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, трифторацетат, метансульфонат и п-толуолсульфонат.  $X^{-n}$  предпочтительно представляет собой анион, выбранный из хлорида, бромида, йодида, сульфата, нитрата, ацетата, малеата, оксалата, сукцината или трифторацетата. Более предпочтительно  $X^{-n}$  представляет собой хлорид, бромид, трифторацетат или метансульфонат.

В настоящем описании термин «ингибитор» относится к молекуле, такой как соединение, лекарственное средство, фермент или гормон, которая блокирует или иным образом препятствует определенной биологической активности. Термин «ингибитор» является синонимом термину «антагонист».

Термин «HDAC1/2-селективный» означает, что соединение связывается с HDAC1 и HDAC2 в значительно большей степени, например, в 5, 10, 15, 20 раз или более большей степени, чем с любым другим типом фермента HDAC, таким как HDAC3 или HDAC6. То есть соединение является селективным в отношении HDAC1 и/или HDAC2 по сравнению с любым другим типом фермента HDAC.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения  $X^1$  представляет собой -СН группу. В более предпочтительном варианте осуществления  $X^1$  и  $X^2$  являются -СН группами.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения  $R^1$  представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атомов галогена,  $C_1$ - $C_4$  галогеналкила и  $C_1$ - $C_4$  алкокси. В более предпочтительном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из атомов галогена.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^1$  представляет собой пяти или шестичленное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из цианогруппы, атома галогена и  $C_1$ - $C_4$  галогеналкила. В более предпочтительном варианте осуществления  $R^1$  представляет собой пиридинное или тиенильное кольцо.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения  $R^2$  представляет собой  $-N(R^3)(R^4)$  группу, где  $R^3$  и  $R^4$  образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий необязательно гетероатом, выбранный из N и O, как часть цикла, причем гетероцикл необязательно замещен  $C_1-C_3$  алкильной группой или  $-N(R^5)(R^6)$  группой, где  $R^5$  и  $R^6$  образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, пяти- или шестичленный насыщенный цикл, содержащий необязательно дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, как часть цикла, причем цикл необязательно замещен  $C_1-C_3$  алкильной группой. В более предпочтительном варианте осуществления  $R_2$  представляет пиперазинильное, пиперидинильное или морфолинильное кольцо, необязательно замещенное  $C_1-C_3$  алкильной группой или  $-N(R^5)(R^6)$  группой.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения  $R^2$  представляет собой  $-N(R^3)(R^4)$  группу, где  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляют группу, выбранную из атома водорода,  $C_3-C_6$  циклоалкильной группы и  $C_1-C_3$  алкила, линейного или разветвленного, который необязательно замещен 5- или 6-членным гетероциклом, содержащим один или два атома N как часть цикла, причем цикл необязательно замещен  $C_1-C_3$  алкильной группой. В более предпочтительном варианте осуществления  $R^2$  представляет собой  $-N(R^3)(R^4)$  группу, где  $R^3$  представляет собой линейный  $C_1-C_3$  алкил, замещенный 5- или 6-членным насыщенным гетероциклом, содержащим один или два атома N, причем гетероцикл необязательно замещен  $C_1-C_3$  алкильной группой; и  $R^4$  представляет собой атом водорода.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения  $R^2$  представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из атомов галогена и цианогруппы. В предпочтительном варианте осуществления фенильное кольцо замещено одним атомом галогена или одной цианогруппой.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения  $R^2$  представляет собой  $C_3-C_6$  циклоалкил. В более предпочтительном варианте осуществления  $R^2$  представляет собой циклопропильное или циклопентильное кольцо.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения  $R^2$  представляет собой  $C_5-C_6$  гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из атомов галогена и цианогруппы. В предпочтительном варианте осуществления  $C_5-C_6$  гетероарил замещен одним атомом галогена или одной цианогруппой. В более предпочтительном варианте осуществления  $R^2$  представляет собой пиридинильное или пиримидинильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из атомов галогена и цианогруппы, предпочтительно замещенное одним атомом галогена или одной цианогруппой.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, в соединениях формулы (I),  $X^1$  и  $X^2$  являются  $-CH$  группами,  $R^1$  представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более атомами галогена, и  $R^2$

представляет собой  $-N(R^3)(R^4)$  группу, где  $R^3$  и  $R^4$  образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий необязательно гетероатом, выбранный из N и O, который необязательно замещен  $C_1-C_3$  алкильной группой или  $-N(R^5)(R^6)$  группой, где  $R^5$  и  $R^6$  образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, пяти- или шестичленный насыщенный цикл, содержащий необязательно дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, который необязательно замещен  $C_1-C_3$  алкильной группой. В более предпочтительном варианте осуществления  $R^2$  представляет собой пиперазинильное кольцо, необязательно замещенное  $C_1-C_3$  алкильной группой.

Конкретные индивидуальные соединения настоящего изобретения включают:

N-(3-амино-6-фенилпиридин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид,

N-(3-амино-6-фенилпиридин-2-ил)никотинамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)никотинамид,

N-(3-амино-6-фенилпиридин-2-ил)-6-морфолиноникотинамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-морфолиноникотинамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-

ил)никотинамид,

N-(3-амино-6-(4-метоксифенил)пиридин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-

ил)никотинамид,

N-(5-амино-[2,4'-бипиридин]-6-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид,

N-(3-амино-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-

ил)никотинамид,

N-(3-амино-6-фенилпиридин-2-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид,

N-(3-амино-6-фенилпиридин-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-

ил)никотинамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-2-морфолинопиримидин-5-карбоксамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид,

N-(3-амино-6-фенилпиридин-2-ил)-2-(циклопропиламино)пиримидин-5-карбоксамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-2-(циклопропиламино)пиримидин-5-карбоксамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-фенилникотинамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-(4-фторфенил)никотинамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-[2,4'-бипиридин]-5-карбоксамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-[2,3'-бипиридин]-5-карбоксамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-(3-цианофенил)никотинамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-циклопропилникотинамид,  
 N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-циклопентилникотинамид,  
 N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-(пиперазин-1-ил)никотинамид,  
 N-(5-амино-2-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил)-6-(пиперазин-1-ил)никотинамид,  
 N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-(4-аминопиперидин-1-ил)никотинамид,

N-(5-амино-2-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил)-6-(4-аминопиперидин-1-ил)никотинамид,

N-(3-амино-6-(тиофен-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид,

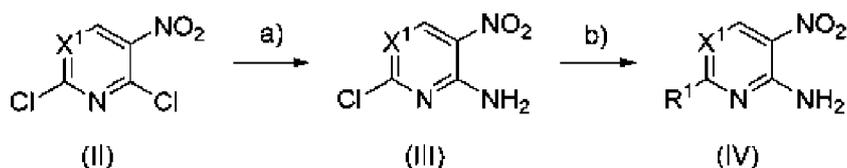
N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)амино)никотинамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-((2-(пиридин-3-ил)этил)амино)никотинамид,

Синтез соединения формулы (I) представлен на следующих схемах.

На схеме 1 описан синтез промежуточного соединения формулы (IV).

#### Схема 1

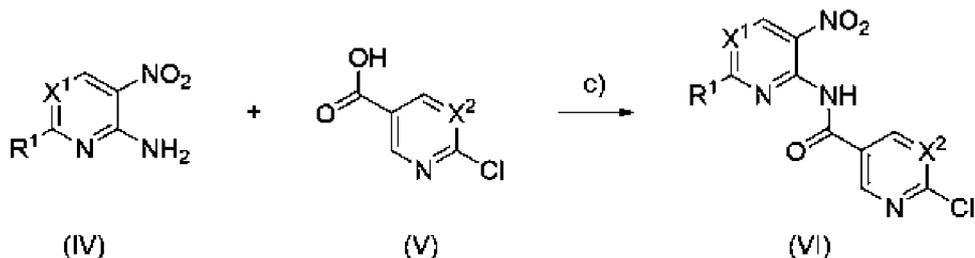


Реагенты и условия: а)  $\text{NH}_3$ , EtOH,  $0^\circ\text{C}$ -КТ, 3-6 ч; б)  $\text{R}^1\text{-B(OH)}_2$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , SPhos,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , толуол/ $\text{H}_2\text{O}$ , кипятили с обратным холодильником в течение ночи.

Коммерчески доступные реагенты формулы (II) вступают в реакцию с аммиаком в этаноле при  $0^\circ\text{C}$  с получением производных формулы (III). Реакция типа сочетания Сузуки с бороновой кислотой или боронатными производными, при использовании палладиевого катализатора, такого как трис(добензилиденацетон)дипалладий(0), в присутствии SPhos (дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин) и водного раствора основания, такого как фосфат калия трехосновный моногидрат, при  $110^\circ\text{C}$  в течение 12 ч давала соединения формулы (IV) согласно схеме 1.

#### Схема 2

На схеме 2 описан синтез промежуточного соединения формулы (VI).

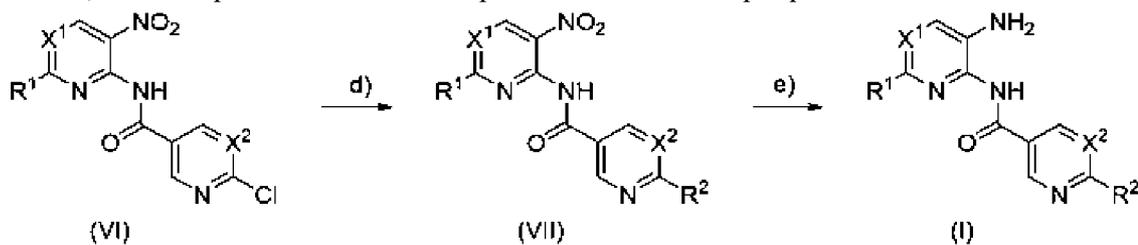


Реагенты и условия: с) этилхлорформат, TEA, NaHMDS, THF,  $-35^\circ\text{C}$  - комнатная температура.

Для получения амидов формулы (VI) карбоновую кислоту формулы (V) активируют в виде смешанного ангидрида. Данный ангидрид получают реакцией соответствующей кислоты с этилхлорформиатом в присутствии триэтиламина. Синтез амидов формулы (VI) осуществляют путем реакции гетероариламина формулы (IV) с соответствующим смешанным ангидридом карбоновой кислоты в присутствии основания, например, бис(триметилсилил)амида натрия (NaHMDS) при температурах от  $-35^{\circ}\text{C}$  до комнатной температуры.

### Схема 3

На схеме 3 представлен синтез соединений формулы (I) по настоящему изобретению, где  $\text{R}^2$  представляет собой фенильное или гетероарильное кольцо.

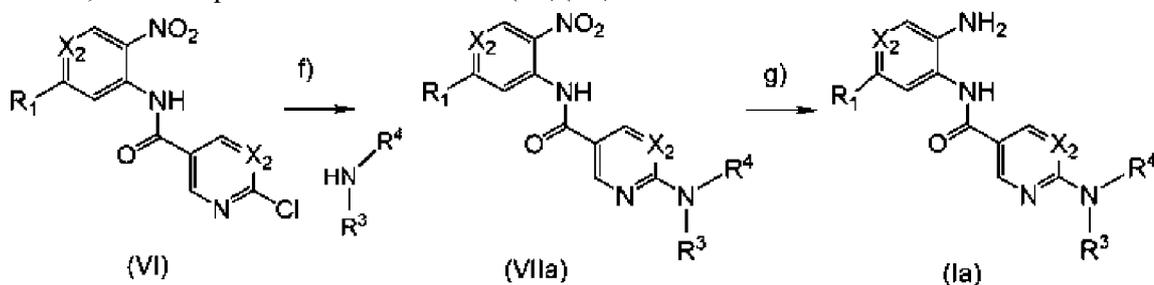


Реагенты и условия: d)  $\text{R}^2\text{-B(OH)}_2$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , SPhos,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , толуол/ $\text{H}_2\text{O}$ , кипятили с обратным холодильником в течение ночи/первичный или вторичный амин, DIPEA, DMSO,  $110^{\circ}\text{C}$ ; e)  $\text{H}_2$ , (Pd/C).

Соединения общей формулы (I) получают в две стадии из промежуточных соединений формулы (VI). Когда  $\text{R}^2$  представляет собой необязательно замещенную циклоалкильную, фенильную или гетероарильную группы, согласно настоящему изобретению, группа  $\text{R}^2$  вводится путем реакции типа сочетания Сузуки с соответствующими бороновыми кислотами или боронатными производными, используя стандартные методики для катализируемой палладием реакции, с получением соединений формулы (VII).

### Схема 4

На схеме 4 представлен синтез соединений формулы (I) по настоящему изобретению, где  $\text{R}^2$  представляет собой  $-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$ .



Реагенты и условия: f)  $\text{R}_2\text{-B(OH)}_2$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , SPhos,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , толуол/ $\text{H}_2\text{O}$ , кипятили с обратным холодильником в течение ночи/ $\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$ , DIPEA, DMSO,  $110^{\circ}\text{C}$ ; g)  $\text{H}_2$ , (Pd/C).

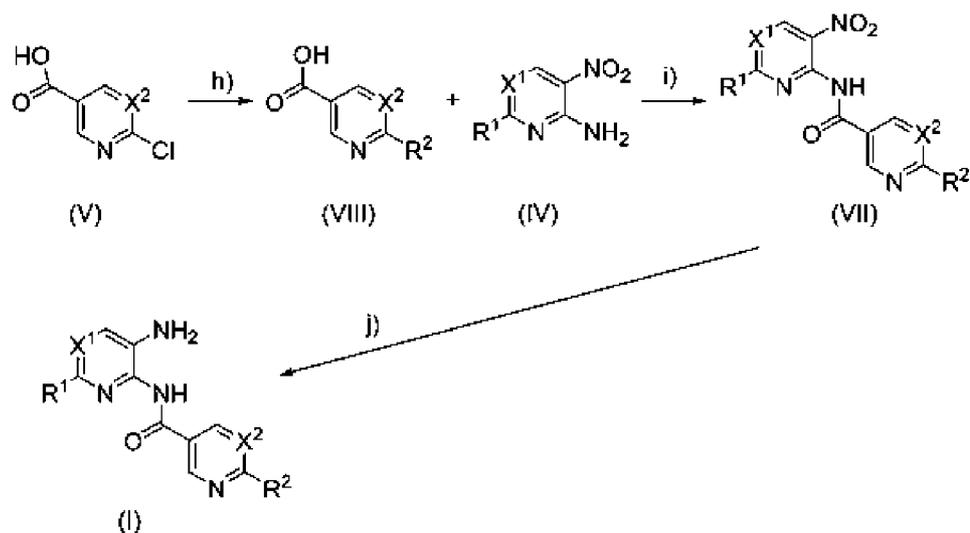
В случаях, когда  $\text{R}^2$  представляет собой группу  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ , в соответствии с определением настоящего изобретения, реакция промежуточного соединения (VI) с первичными или вторичными аминами в присутствии N, N-диизопропилэтиламина

(DIPEA) в ДМСО при 110°C приводит к соединениям формулы (VIIa).

Последующее восстановление нитрогруппы соединений формулы (VIIa) происходит с помощью газообразного водорода в присутствии палладиевого катализатора (Pd/C), как описано на схеме 3, с получением соединений формулы (I), которые представляют собой предмет настоящего изобретения.

В качестве альтернативы, соединения формулы (I) настоящего изобретения также могут быть получены с помощью тех же реакций, которые были описаны выше, но с использованием последовательности, представленной на схеме 5.

**Схема 5**



Реагенты и условия: h) R<sup>2</sup>-B(OH)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, SPhos, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, толуол/H<sub>2</sub>O, кипятили с обратным холодильником в течение ночи/первичный или вторичный амин, DIPEA, DMSO, 110°C; i) этилхлорформат, TEA, NaHMDS, THF, -35°C - комнатная температура; j) H<sub>2</sub>, (Pd/C).

### **Фармакологическая активность**

#### Анализ гистондеацетилазы

Ингибирующую активность соединений настоящего изобретения определяли с использованием биохимических анализов HDAC (услуги биохимического анализа Reaction Biology Corp.). Соединение в указанных дозах тестировали в биохимических анализах фермента HDAC 1, HDAC2, HDAC3, HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC 8, HDAC9, HDAC10 и HDAC11.

Соединения тестировали в однократном режиме 10-дозовой IC<sub>50</sub> с 3-кратным последовательным разведением, начиная с 10 мкМ, на 11 HDAC. Контрольные соединения HDAC трихостатин А (TSA) и TMP269 тестировали в 10-дозовой IC<sub>50</sub> с 3-кратным последовательным разведением, начиная с 10 мкМ.

Субстрат для HDAC1,2,3,6,10: флуорогенный пептид из остатков 379-382 p53 (RHKK(Ac)AMC). Субстрат для HDAC4,5,7,9 и 11: флуорогенный субстрат HDAC класс 2a (трифторацетиллизин). Субстрат для HDAC 8: флуорогенный пептид из остатков 379-382 p53 (RHKK(Ac)AMC).

Общая методика реакции: (Стандартное определение IC<sub>50</sub>)

a. 2× фермент добавляли в лунки реакционного планшета, за исключением контрольных лунок No Enzyme (No En). Добавляли буфер в No En лунки.

b. Соединения, подлежащие испытанию в 100% ДМСО, добавляли в ферментную смесь путем акустической технологии (Echo 550; нанолитровый диапазон). Смесь центрифугировали и предварительно инкубировали.

c. 2× смесь субстратов (Флуорогенный субстрат HDAC и кофактор (500 мкМ никотинамидадениндинуклеотида (NAD<sup>+</sup>)) во всем анализе Sirt) добавляли во все реакционные лунки для инициирования реакции. Планшеты центрифугировали и встряхивали.

d. Закрытые планшеты инкубировали в течение 1-2 ч при 30°C.

e. Проявитель с трихостатином А (или TMP269 или NAD<sup>+</sup>) добавляли, чтобы остановить реакцию и для создания флуоресцентного цвета.

f. Показатели флуоресценции считывали (возбуждение, 360; испускание, 460), используя EnVision Multilabel Plate Reader (Perkin Elmer)

g. Конечную точку считывания брали для анализа после выхода графика на плоский участок.

Анализ данных: Процент ферментативной активности (относительно контроля ДМСО) и значения IC<sub>50</sub> рассчитывали с помощью программы GraphPad Prism 4 на основе сигмоидального уравнения доза-ответ. Холостое значение (ДМСО) вводили как 1,00E-12 концентрации для приведения в соответствие с кривой.

### Результаты

Результаты для выбранных соединений по изобретению в анализе ингибирования активности HDAC показаны в таблице 1 (Диапазоны IC<sub>50</sub>: A < 0,2 μM; 0,2 μM < B < 1 μM; 1 μM <= C < 50 μM, D >= 50 μM).

Таблица 1.

Пример №	IC <sub>50</sub> HDAC1 (μM)	IC <sub>50</sub> HDAC2 (μM)	IC <sub>50</sub> HDAC3 (μM)	IC <sub>50</sub> HDAC8 (μM)	IC <sub>50</sub> HDAC6 (μM)	IC <sub>50</sub> HDAC10 (μM)
1		A				
2		A				
3		A				
4		A				
5	A	A	D	D		C
6	A	A	D	D	D	C
7		B				

8		B				
9		B				
10		A				
13		A				
14		A				
15		A				
16		A				
17	C	A	D			D
21		B				
22		B				
24		B				
25	B	A	D	D	C	C
27	A	A	D		C	C
29	A	A	C		C	C
30		A				

\* Пустые клетки: указывают на отсутствие ингибирования или активность соединения, которая не может соответствовать кривой IC<sub>50</sub>.

Как можно видеть из результатов, приведенных в таблице 1, соединения настоящего изобретения являются сильным ингибитором гистондеацетилаз 1 и/или 2 (HDAC1 и/или HDAC2).

В некоторых вариантах осуществления, как можно видеть из результатов, представленных в таблице 1, соединения настоящего изобретения являются сильными и селективными ингибиторами HDAC1 и HDAC2 по сравнению с другими подтипами гистондеацетилазы.

Соответственно, производные настоящего изобретения и их фармацевтически приемлемые соли, и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения и/или их соли, могут использоваться в способе лечения заболеваний организма человека, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединения данного изобретения могут использоваться для лечения или профилактики заболеваний, о которых известно, что их протекание улучшается за счет

ингибирования гистондеацетилаз 1 и 2 (HDAC1, HDAC2). Такие заболевания выбраны из рака; нейродегенеративных заболеваний; инфекционных заболеваний; воспалительных заболеваний; сердечной недостаточности и гипертрофии сердца; диабета; поликистоза почек, серповидно-клеточной анемии (SCD) и  $\beta$ -талассемии.

Одним из терапевтических применений соединений настоящего изобретения является лечение пролиферативных заболеваний или нарушений, таких как рак. Рак включает рак толстой кишки, легких, молочной железы, центральной нервной системы (ЦНС), рак шейки матки, аденокарциному поджелудочной железы, гепатоцеллюлярную карциному, рак желудка, рак тканей и Т-клеточные злокачественные новообразования, выбранные из острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, кожной Т-клеточной лимфомы, периферической Т-клеточной лимфомы, В-клеточной лимфомы и множественной миеломы. Рак центральной нервной системы (ЦНС) включает менингиому, нейробластому, глиобластому, медуллобластому, глиому, астроцитому, олигодендроглиому, эпендимому, ганглиоглиому, неврилеммому (шванномы) и краниофарингиому.

Другим терапевтическим применением соединений настоящего изобретения является также лечение нейродегенеративных заболеваний, выбранных из болезни Альцгеймера, посттравматического стрессового расстройства или наркотической зависимости, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, токсичности амилоида- $\beta$  ( $A\beta$ ), атаксии Фридрейха, миотонической дистрофии, спинальной мышечной атрофии, синдрома ломкой X-хромосомы, спинально-церебеллярной атаксии, болезни Кеннеди, амиотрофического бокового склероза, болезни Ниманна-Пика, синдрома Питта-Хопкинса, спинальной и бульбарной мышечной атрофии.

Другим терапевтическим применением соединений настоящего изобретения является также лечение вирусных инфекционных заболеваний или нарушений, таких как ВИЧ.

Другим терапевтическим применением соединений настоящего изобретения является также лечение воспалительных заболеваний, выбранных из аллергии, астмы, аутоиммунных заболеваний, целиакии, гломерулонефрита, гепатита, воспалительного заболевания кишечника, реперфузионного повреждения и отторжения трансплантата.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат в качестве активного ингредиента по меньшей мере гетероариламидные производные формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли в сочетании с другими терапевтическими средствами и фармацевтически приемлемым эксципиентом, таким как носитель или разбавитель. Активный ингредиент может содержать 0,001-99% масс., предпочтительно 0,01-90% масс. композиции, в зависимости от природы композиции и необходимости дополнительного разбавления перед применением. Предпочтительно композиции готовят в форме, подходящей для перорального, местного, назального, ректального, чрескожного или инъекционного введения.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты, которые смешивают с активным

соединением или солями такого соединения для образования композиций настоящего изобретения, хорошо известны сами по себе, и фактически используемые эксципиенты зависят, в числе прочего, от предполагаемого способа введения композиций.

Композиции данного изобретения предпочтительно приспособлены для инъекций и перорального введения. В данном случае композиции для перорального введения могут принимать форму таблеток, таблеток ретард, сублингвальных таблеток, капсул, ингаляционных аэрозолей, ингаляционных растворов, сухих порошков для ингаляции или жидких препаратов, таких как смеси, эликсиры, сиропы или суспензии, причем все содержат соединение по изобретению; такие препараты могут быть получены способами, хорошо известными в данной области.

Разбавители, которые можно использовать при приготовлении композиций, включают жидкие и твердые разбавители, которые совместимы с активным ингредиентом, вместе с красителями или ароматизаторами, если это необходимо. Таблетки или капсулы могут содержать 2-500 мг активного ингредиента или эквивалентное количество его соли.

Жидкая композиция, предназначенная для перорального применения, может быть в форме растворов или суспензий. Растворы могут быть водными растворами растворимой соли или другого производного активного соединения в сочетании, например, с сахарозой с образованием сиропа. Суспензии могут содержать нерастворимое активное соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с водой, вместе с суспендирующим средством или ароматизатором.

Композиции для парентерального введения могут быть приготовлены из растворимых солей, которые могут быть или могут и не быть лиофилизированными и которые могут быть растворены в апиrogenной водной среде или другой подходящей жидкости для парентерального введения.

Эффективные дозы обычно находятся в диапазоне 2-2000 мг активного ингредиента в день. Суточную дозу можно вводить за одну или более процедур, предпочтительно от 1 до 4 процедур в день.

Настоящее изобретение будет далее проиллюстрировано следующими примерами. Нижеследующее приводится в качестве иллюстрации и не ограничивает объем изобретения каким бы то ни было образом. Синтез соединений по изобретению иллюстрируется следующими примерами, включая получение промежуточных соединений, которые не ограничивают объем изобретения каким бы то ни было образом.

#### Сокращения

В настоящей заявке используются следующие сокращения, имеющие соответствующие определения:

КТ: комнатная температура

Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>: трис(добензилиденацетон)дипалладий

SPhos: дициклогексил(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин

TEA: триэтиламин

NaNMDS: бис(триметилсилил)амид натрия

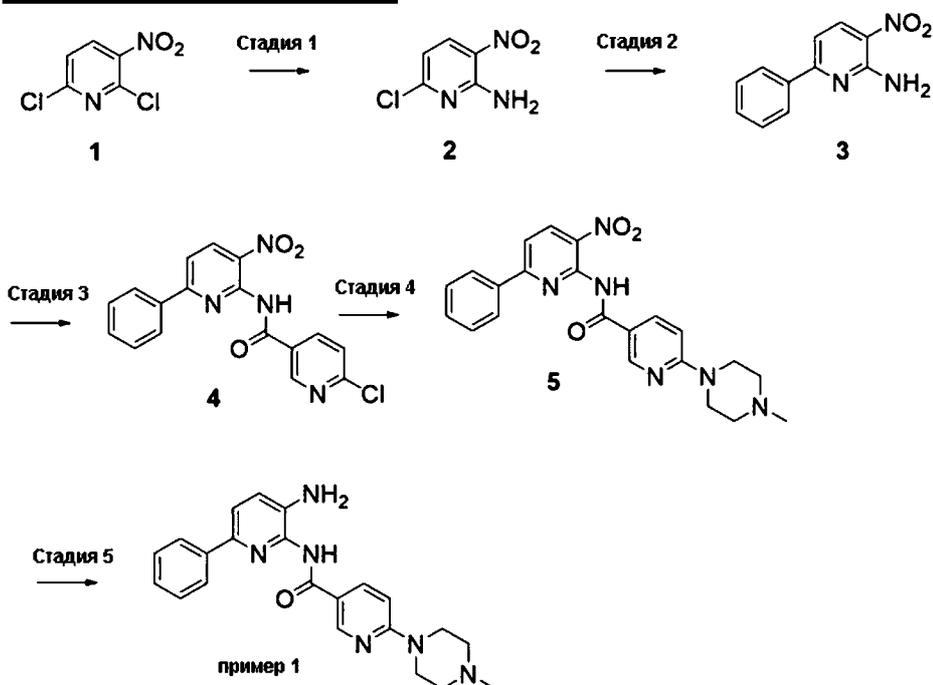
ТНФ: тетрагидрофуран

ДМСО: диметилсульфоксид

### ПРИМЕРЫ

**Общая информация.** Реактивы, растворители и исходные продукты приобретали из коммерческих источников. Термин «концентрация» относится к вакуумному испарению с использованием роторного испарителя Büchi. Когда указано, продукты реакции очищали флэш-хроматографией на силикагеле (40-63 мкм) с указанной системой растворителей. Спектроскопические данные снимали на спектрометре Varian Mercury 400. Температуры плавления измеряли на приборе Büchi 535. ВЭЖХ-МС выполняли на приборе Gilson, оборудованном поршневым насосом Gilson 321, вакуумным дегазатором Gilson 864, инъекционным модулем Gilson 189, делителем 1/1000 Gilson, насосом Gilson 307, детектором Gilson 170 и детектором Thermoquest Fennigan aQa.

### Схема 6: Синтез примера 1



### **Стадия 1: Синтез 6-хлор-3-нитропиридин-2-амина (промежуточное соединение 2)**

Раствор соединения 1 (5 г, 0,026 моль) в этаноле (50 мл) при 0°C продували газообразным аммиаком в течение 3 ч, затем оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой, и образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой, затем гексаном и сушили с получением промежуточного соединения 2 (3,65 г, выход 81,2%).

### **Стадия 2: Синтез 3-нитро-6-фенилпиридин-2-амина (промежуточное соединение 3)**

Промежуточное соединение 2 (8,62 г, 0,05 моль), фенилбороновую кислоту (5,05 г), дициклогексил-(2',6'-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (0,567 г), фосфат калия трехосновный моногидрат (23,85 г), 30 мл толуола и 3 мл воды добавляли в 3-горлую

круглодонную колбу объемом 100 мл. Азот барботировали непосредственно в смесь в течение 20 мин. Добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,316 г) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом/водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя сначала смесью 20% этилацетат/гексаны, и добавляли этилацетат, чтобы смыть продукт. Продукт промывали гексаном с получением промежуточного соединения 3 (8,02 г, выход 75%).

**Стадия 4: Синтез 6-хлор-N-(3-нитро-6-фенилпиридин-2-ил)никотинамида (промежуточное соединение 4)**

Раствор 6-хлор-3-никотиновой кислоты (1 г) в THF (10 мл), TEA (1,5 мл) и этилхлорформиата (1,45 мл) добавляли и оставляли перемешиваться 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой, и образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили с получением ангидрида. Раствор промежуточного соединения 3 (1 г) в ТГФ (50 мл),  $\text{NaNMDS}$  (10 мл) медленно добавляли при  $-35^\circ\text{C}$  и оставляли перемешиваться на 1 ч при той же температуре. К этому раствору сразу же добавляли ангидрид (1,2 г) в ТГФ (5 мл) и давали возможность реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом/водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением требуемого промежуточного соединения 4 (0,96 г, выход 78%).

**Стадия 5: Синтез 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-6-фенилпиридин-2-ил)никотинамида (промежуточное соединение 5)**

К раствору N-метил-пиперазина (226 мг) в ДМСО (10 об.) добавляли DIPEA (437 мг) и промежуточное соединение 4 (400 мг) нагревали в герметичной пробирке при  $110^\circ\text{C}$  в течение ночи. После завершения реакции, контролируемой ТСХ, реакционную смесь разбавляли этилацетатом/водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением требуемого промежуточного соединения 5 в виде бледно-желтого твердого вещества (310 мг, выход 67%).

**Стадия 6: Синтез N-(3-амино-6-фенилпиридин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамида. Пример 1**

К раствору промежуточного соединения 5 (310 мг) в этаноле (20 мл) и этилацетате (35 мл) добавляли Pd/C (10%) (46 мг, 15% (масс./масс.)) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение ночи в атмосфере газообразного водорода. После завершения реакции, контролируемой ТСХ, реакционную смесь фильтровали через целит и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением соединения примера 1 в виде почти белого твердого вещества (20 мг, выход

10%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta=10,25$  (ушир. с, 1H), 8,80 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 8,15 (д,  $J=11,6$  Гц, 1H), 7,955 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,68 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,42 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,31 (м, 2H), 6,92 (д,  $J=9,2$  Гц, 1H), 5,14 (ушир. с, 2H), 3,65 (т,  $J=4,8$  Гц, 4H), 2,40 (т,  $J=4,8$  Гц, 4H), 2,22 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 11,120 m/z 389,6 ( $\text{MH}^+$ ).

Соединения следующих примеров синтезировали с использованием методики, описанной в схеме 6, исходя из соответствующих производных пиридин-2-амин и никотиновой кислоты.

**Пример 2: N-(3-амино-6-фенилпиридин-2-ил)никотинамид**

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta=10,60$  (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,77 (дд,  $J=6,0, 1,2$  Гц, 1H), 8,37 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,94 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,71 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,42 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,31 (м, 2H), 5,29 (ушир. с, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 9,891 m/z 291,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Пример 3: N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)никотинамид**

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=10,59$  (с, 1H), 9,17 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,77 (дд,  $J=6,8, 1,6$  Гц, 1H), 8,37 (м, 1H), 7,98 (м, 2H), 7,69 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,26 (м, 3H), 5,29 (ушир. с, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 10,590 m/z 309,0 ( $\text{MH}^+$ ).

**Пример 4: N-(3-амино-6-фенилпиридин-2-ил)-6-морфолиноникотинамид**

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=10,27$  (ушир. с, 1H), 8,28 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,19 (дд,  $J=11,0, 2,0$  Гц, 1H), 7,96 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,68 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,42 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,31 (м, 2H), 6,93 (д,  $J=9,2$  Гц, 1H), 5,15 (ушир. с, 2H), 3,72 (м, 4H), 3,60 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС: Rt 9,828 m/z 376,3 ( $\text{MH}^+$ ).

**Пример 5: N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-морфолиноникотинамид**

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=10,27$  (ушир. с, 1H), 8,81 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,18 (дд,  $J=11,6, 2,4$  Гц, 1H), 8,00 (м, 2H), 7,67 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,26 (м, 3H), 6,93 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,15 (ушир. с, 2H), 3,72 (м, 4H), 3,61 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС: Rt 10,855 m/z 394,4 ( $\text{MH}^+$ ).

**Пример 6: N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид**

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=10,24$  (с, 1H), 8,79 (ушир. с, 1H), 8,15 (дд,  $J=11,6, 2,4$  Гц, 1H), 8,00 (м, 2H), 7,69 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,26 (м, 3H), 6,92 (д,  $J=9,2$  Гц, 1H), 5,14 (ушир. с, 2H), 3,65 (ушир. с, 4H), 2,55 (ушир. с, 4H), 2,22 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 11,906 m/z 407,4 ( $\text{MH}^+$ ).

**Пример 7: N-(3-амино-6-(4-метоксифенил)пиридин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид**

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=10,21$  (с, 1H), 8,79 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,15 (дд,  $J=11,6, 2,4$  Гц, 1H), 7,89 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,59 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,25 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,97 (м, 3H),

5,01 (ушир. с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,65 (т, J=4,8 Гц, 4H), 2,41 (т, J= 4,8 Гц, 4H), 2,22 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 8,759 m/z 419,2 (MН<sup>+</sup>).

**Пример 8: N-(5-амино-[2,4'-бипиридин]-6-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид.**

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=10,22 (с, 1H), 8,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,57 (дд, J=6,4, 2,0 Гц, 2H), 8,14 (дд, J=11,6, 2,4 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=6,4, 2,0 Гц, 2H), 7,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,43 (ушир. с, 2H), 3,65 (м, 4H), 2,41 (м, 4H), 2,22 (с, 3H).

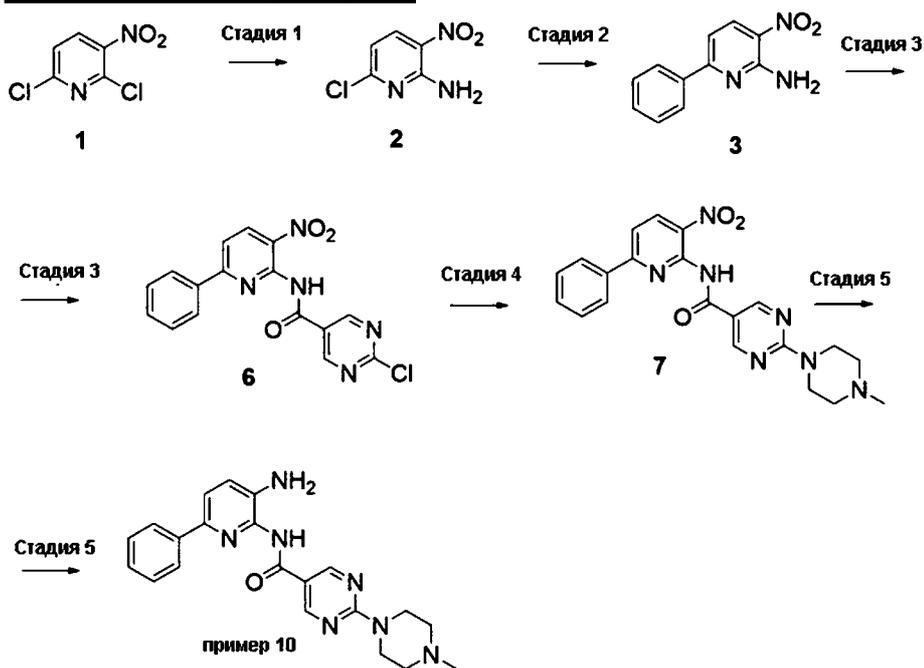
ВЭЖХ-МС: Rt 3,743 m/z 390,2 (MН<sup>+</sup>).

**Пример 9: N-(3-амино-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид.**

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=10,09 (с, 1H), 8,75 (ушир. с, 1H), 8,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,75 (ушир. с, 1H), 7,66 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,23 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,15 (ушир. с, 2H), 3,61 (ушир. с, 4H), 2,38 (ушир. с, 4H), 2,2 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 10,548 m/z 425,2 (MН<sup>+</sup>).

#### Схема 7: Синтез примера 10



**Стадия 3: Синтез 2-хлор-N-(3-нитро-6-фенилпиридин-2-ил)пиримидин-5-карбоксамида (промежуточное соединение 6)**

Раствор 2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты (1 г) в THF (50 мл), TEA (2,73 г) и этилхлорформиата (1,7 г) добавляли и оставляли перемешиваться 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), и образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили с получением ангидрида. Раствор промежуточного соединения 3 (1 г) в ТГФ (50 мл), NaHMDS (12,7 мл) медленно добавляли при -35°C и оставляли перемешиваться на 1 ч при той же температуре. К этому раствору сразу же

добавляли ангидрид в ТГФ (5 мл) и давали возможность реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом/водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением требуемого промежуточного соединения 6 (200 мг, выход 14%).

**Стадия 7: Синтез 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-6-фенилпиридин-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид (промежуточное соединение 7)**

К раствору N-метил-пиперазина (141 мг) в DMF (4 мл) добавляли DIPEA (272 мг), и промежуточное соединение 4 (250 мг) нагревали в герметичной пробирке при 80°C в течение ночи. После завершения реакции, контролируемой ТСХ, реакционную смесь разбавляли этилацетатом/водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка. Неочищенный продукт тритуировали с n-пентаном, получая промежуточное соединение 7 в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета (200 мг, выход 69%).

**Стадия 8: Синтез N-(3-амино-6-фенилпиридин-2-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид. Пример 10.**

К раствору промежуточного соединения 7 (200 мг) в этаноле (10 мл) и этилацетате (25 мл) добавляли Pd/C (10%) (30 мг, 15% (масс./масс.)) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение ночи в атмосфере газообразного водорода. После завершения реакции, контролируемой ТСХ, реакционную смесь фильтровали через целит и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением соединения примера 10 в виде почти белого твердого вещества (70 мг, выход 18%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$ =10,33 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 7,99 (м, 2H), 7,69 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,31 (м, 2H), 5,20 (ушир. с, 2H), 3,85 (м, 4H), 2,39 (м, 4H), 2,22 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 6,673 m/z 390,5 ( $\text{MH}^+$ ).

Соединения следующих примеров синтезировали с использованием методики, описанной в схеме 7, исходя из соответствующих производных пиридин-2-амина и пиримидин-5-карбоновой кислоты.

**Пример 11: N-(3-амино-6-фенилпиридин-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид.**

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ =10,73 (с, 1H), 9,36 (м, 3H), 7,93 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,2 Гц, 2H), 7,31 (м, 2H), 5,39 (ушир. с, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 8,382 m/z 292,2 ( $\text{MH}^+$ ).

**Пример 12: N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид.**

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ =10,72 (с, 1H), 9,36 (д, J=4,8 Гц, 1H), 9,31 (с, 2H), 7,98 (дд, J=14,4, 6,0 Гц, 2H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,25 (м, 3H), 5,39 (ушир. с, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 11,104 m/z 310,3 (MН<sup>+</sup>).

**Пример 13: N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид.**

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=10,35 (с, 1H), 8,96 (с, 2H), 7,95 (д, J= 7,6 Гц, 2H), 7,69 (д, J= 8,0 Гц, 1H), 7,42 (т, J= 7,6 Гц, 2H), 7,29 (м, 2H), 5,21 (ушир. с, 2H), 3,85 (т, J= 4,4 Гц, 4H), 3,69 (т, J= 4,4 Гц, 4H).

ВЭЖХ-МС: Rt 12,094 m/z 377,3 (MН<sup>+</sup>).

**Пример 14: N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-2-морфолинопиримидин-5-карбоксамид.**

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=10,34 (с, 1H), 8,97 (с, 2H), 7,99 (м, 2H), 7,68 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,27 (т, J= 8,8 Гц, 2H), 5,21 (ушир. с, 2H), 3,85 (т, J= 4,4 Гц, 4H), 3,69 (т, J= 4,4 Гц, 4H).

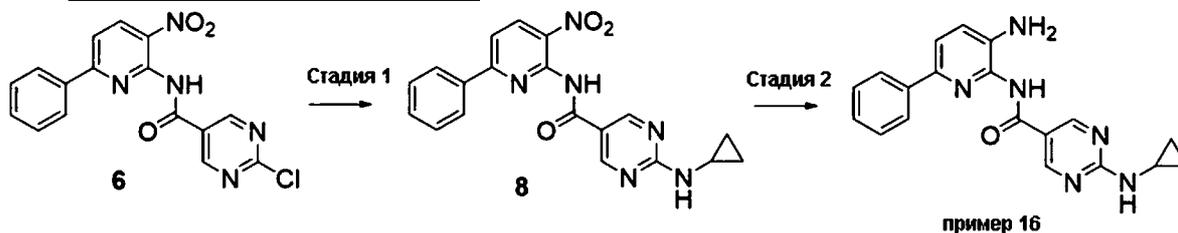
ВЭЖХ-МС: Rt 12,456 m/z 395,6 (MН<sup>+</sup>).

**Пример 15: N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид.**

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=10,32 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 7,99 (м, 2H), 7,67 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,25 (т, J= 8,8 Гц, 3H), 5,21 (ушир. с, 2H), 3,86 (м, 4H), 2,44 (м, 4H), 2,24 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 7,205 m/z 408,3 (MН<sup>+</sup>).

**Схема 8: Синтез примера 16**



**Стадия 1: Синтез 2-(циклопропиламино)-N-(3-нитро-6-фенилпиридин-2-ил)пиримидин-5-карбоксамида (промежуточное соединение 8)**

К раствору циклопропиламина (96,5 мг) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (327 мг), и промежуточное соединение 6 (300 мг) нагревали в герметичной пробирке при 110°C в течение ночи. После завершения реакции, контролируемой ТСХ, реакционную смесь разбавляли водой. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрацией с получением требуемого промежуточного соединения 8 в виде бледно-желтого твердого вещества (300 мг, выход 93%).

**Стадия 2: Синтез N-(3-амино-6-фенилпиридин-2-ил)-2-(циклопропиламино)пиримидин-5-карбоксамида. Пример 16.**

К раствору промежуточного соединения 8 (300 мг) в этаноле (10 мл) и этилацетате (50 мл) добавляли Pd/C (10%) (60 мг, 15% (масс./масс.)) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение ночи в атмосфере газообразного водорода (из баллона). После завершения реакции, контролируемой ТСХ, реакционную смесь фильтровали через целит и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали преп-ВЭЖХ с получением

соединения **примера 16** в виде бледно-желтого твердого вещества (130 мг, выход 26%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta=10,26$  (с, 1H), 8,89 (ушир. с, 2H), 8,03 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 7,99 (м, 2H), 7,66 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,42 (т,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,31 (м, 2H), 5,18 (ушир. с, 2H), 2,84 (м, 1H), 0,75 (м, 2H), 0,55 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 11,419 m/z 347,1 ( $\text{MH}^+$ ).

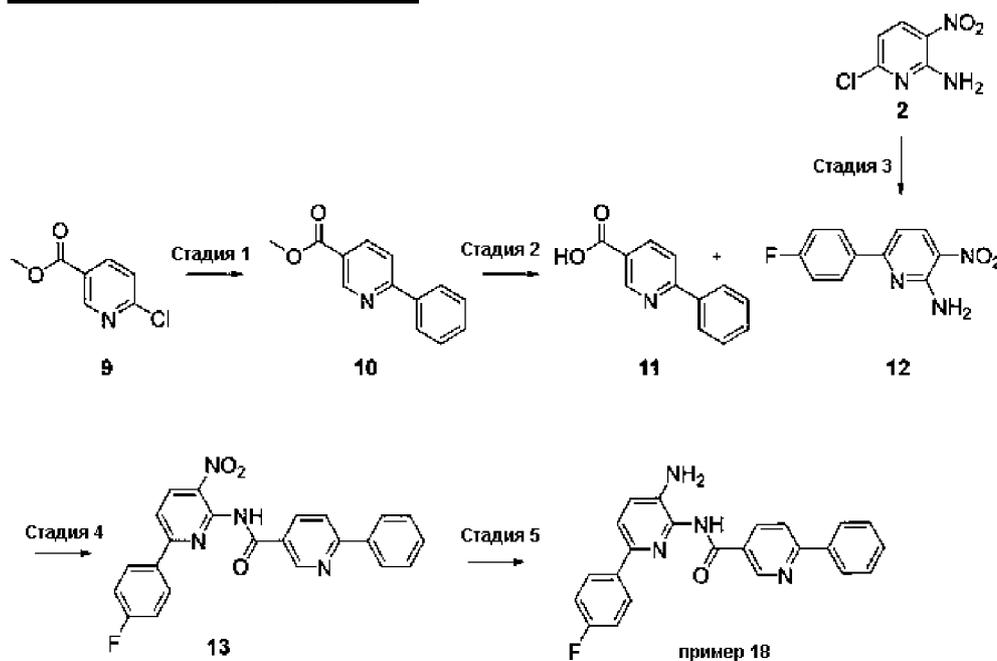
Соединения следующих примеров синтезировали с использованием методики, описанной в схеме 8, исходя из соответствующих производных 2-хлор-N-(3-нитропиридин-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид и амина.

**Пример 17: N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-2-(циклопропиламино)пиримидин-5-карбоксамид.**

$^1\text{H}$ -ЯМР: ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta=10,26$  (с, 1H), 8,89 (ушир. с, 2H), 8,03 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 7,99 (м, 2H), 7,66 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,25 (м, 3H), 5,18 (ушир. с, 2H), 2,86 (м, 1H), 0,75 (м, 2H), 0,54 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 12,233 m/z 365,1 ( $\text{MH}^+$ ).

### Схема 9: Синтез примера 18



#### **Стадия 1: Синтез метил-6-фенилникотината (промежуточное соединение 10)**

Промежуточное соединение 9 (500 мг), фенилбороновую кислоту (499 мг),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,52 г), 8 мл 1,4-диоксана и 0,5 мл воды добавляли в 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл. Азот барботировали непосредственно в смесь в течение 20 мин. Добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (238 мг, 0,1 экв.) и смесь кипятили с обратным холодильником при  $110^\circ\text{C}$  в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом/водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией и выделяли промежуточное соединение 10 в виде почти белого твердого вещества (606 мг, выход 94%).

**Стадия 2: Синтез 6-фенилникотиновой кислоты (промежуточное соединение 11)**

К раствору промежуточного соединения 10 (606 мг) в метаноле (30 мл) добавляли 10% раствор NaOH (2,5 мл) и оставляли реакционную смесь нагреваться с обратным холодильником при 70°C в течение 3 ч. После завершения реакции, контролируемой ТСХ, реакционную смесь выпаривали и подкисляли 2 н. HCl для получения твердого вещества, которое отфильтровывали и сушили с получением промежуточного соединения 11 в виде почти белого твердого вещества (460 мг, выход 75%).

**Стадия 3: Синтез 6-(4-фторфенил)-3-нитропиридин-2-амин (промежуточное соединение 12)**

Промежуточное соединение 2 (700 мг), 4-фторфенилбороновую кислоту (788 мг), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,1 г), 50 мл 1,4-диоксана и 3 мл воды добавляли в 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл. Азот барботировали непосредственно в смесь в течение 20 мин. Добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (328 мг, 0,1 экв.) и смесь кипятили с обратным холодильником при 110°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом/водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией и выделяли промежуточное соединение 12 в виде бледно-желтого твердого вещества (725 мг, выход 67%).

**Стадия 4: Синтез N-(6-(4-фторфенил)-3-нитропиридин-2-ил)-6-фенилникотинамида (промежуточное соединение 13)**

Раствор промежуточного соединения 11 (250 мг) в THF (30 мл), TEA (380,6 мг) и этилхлорформиат (339 мг) добавляли и оставляли перемешиваться 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой, и образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили с получением ангидрида. Раствор промежуточного соединения 12 (234 мг) в THF (30 мл), NaHMDS (1,0 М в THF) (3,2 мл) медленно добавляли при -35°C и оставляли перемешиваться на 1 ч при той же температуре. К этому раствору сразу же добавляли ангидрид в ТГФ (5 мл) и давали возможность реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. После завершения реакционную смесь разбавляли этилацетатом/водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением требуемого промежуточного соединения 13 в виде бледно-желтого твердого вещества (230 мг, выход 58%).

**Стадия 5: Синтез N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-фенилникотинамида. Пример 18.**

К раствору промежуточного соединения 13 (230 мг) в этаноле (12 мл) и этилацетате (30 мл) добавляли Pd/C (10%) (35 мг, 15% (масс./масс.)) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение ночи в атмосфере газообразного водорода

(из баллона). После завершения реакции, контролируемой ТСХ, реакционную смесь фильтровали через целит и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением требуемого соединения в виде почти белого твердого вещества (103 мг, выход 35%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$ =10,60 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,47 (дд, J=10,8, 2,9 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,16 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,99 (м, 2H), 7,7 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (м, 3H), 7,28 (м, 3H), 5,28 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 16,154 m/z 385,2 ( $\text{MH}^+$ ).

Соединения следующих примеров синтезировали с использованием методики, описанной в схеме 9, исходя из соответствующих производных пиридин-2-амина и никотиновой кислоты.

**Пример 19: N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-(4-фторфенил)никотинамид.**

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ =10,60 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,47 (дд, J=10,4, 2,4 Гц, 1H), 8,28 (м, 2H), 8,16 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,99 (м, 2H), 7,7 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,28 (м, 3H), 5,28 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 15,831 m/z 403,2 ( $\text{MH}^+$ ).

**Пример 20: N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-[2,4'-бипиридин]-5-карбоксамид.**

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ =10,66 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,76 (д, J=4,4, 2H), 8,54 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,16 (д, J=4,4 Гц, 2H), 7,96 (м, 2H), 7,7 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,28 (м, 3H), 5,31 (с, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 11,682 m/z 386,1 ( $\text{MH}^+$ ).

**Пример 21: N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-[2,3'-бипиридин]-5-карбоксамид.**

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ =10,63 (с, 1H), 9,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 9,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,70 (дд, J=6,4, 1,6 Гц, 1H), 8,56 (м, 1H), 8,51 (дд, J=10,8, 2,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,99 (м, 2H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,28 (м, 3H), 5,30 (ушир. с, 2H).

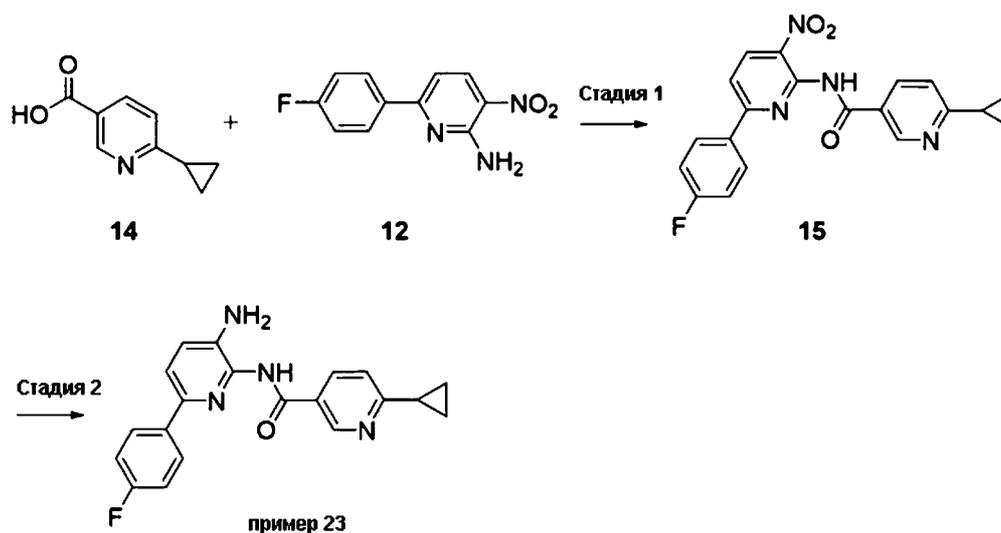
ВЭЖХ-МС: Rt 12,080 m/z 385,8 ( $\text{MH}^+$ ).

**Пример 22: N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-(3-цианофенил)никотинамид.**

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ =10,68 (с, 1H), 9,29 (ушир. с, 1H), 8,65 (ушир. с, 1H), 8,57 (м, 2H), 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,00 (м, 3H), 7,79 (м, 2H), 7,28 (м, 3H), 5,33 (ушир. с, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 14,559 m/z 410,2 ( $\text{MH}^+$ ).

**Схема 10: Синтез примера 23**



**Стадия 1: Синтез 6-циклопропил-N-(6-(4-фторфенил)-3-нитропиридин-2-ил)никотинамида (промежуточное соединение 15)**

Раствор промежуточного соединения 14 (412 мг) в THF (35 мл), TEA (770,5 мг) и этилхлорформиат (686,6 мг) добавляли и оставляли перемешиваться 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой, и образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили с получением ангидрида. Раствор промежуточного соединения 12 (297 мг) в THF (35 мл), NaHMDS (1,0 М в THF) (5 мл) медленно добавляли при  $-35^{\circ}\text{C}$  и оставляли перемешиваться на 1 ч при той же температуре. К этому раствору сразу же добавляли ангидрид в ТГФ (5 мл) и давали возможность реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом/водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением требуемого промежуточного соединения 15 в виде бледно-желтого твердого вещества (190 мг, выход 32%).

**Стадия 2: Синтез N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-циклопропилникотинамида (Пример 23)**

К раствору промежуточного соединения 15 (190 мг) в этаноле (12 мл) и этилацетате (30 мл) добавляли Pd/C (10%) (28,5 мг, 15% (масс./масс.)) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение ночи в атмосфере газообразного водорода (из баллона). После завершения реакции, контролируемой ТСХ, реакционную смесь фильтровали через целит и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением требуемого соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (38 мг, выход 21%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$ =10,45 (с, 1H), 9,00 (д,  $J$ =2,0 Гц, 1H), 8,22 (дд,  $J$ =10,8, 2,4 Гц, 1H), 7,98 (м, 2H), 7,67 (д,  $J$ =8,0 Гц, 1H), 7,45 (д,  $J$ =8,4 Гц, 1H), 7,26 (м, 3H), 5,21 (с, 2H), 2,24 (м, 1H), 1,05 (м, 4H).

ВЭЖХ-МС: Rt 13,997 m/z 349,1 ( $\text{MH}^+$ ).

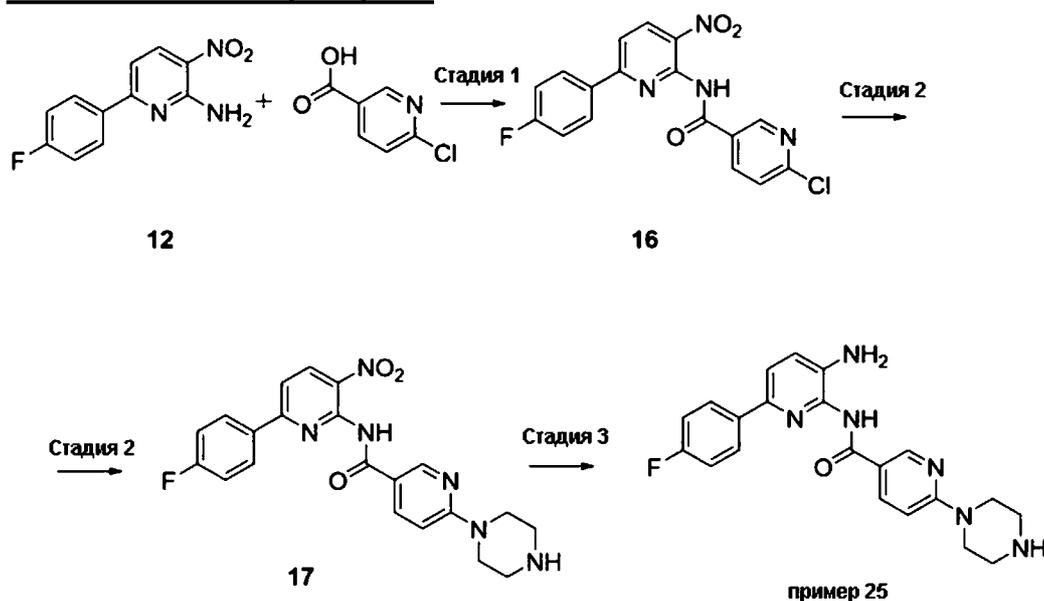
Соединение следующего примера синтезировали с использованием методики, описанной в схеме 10, исходя из соответствующего производного пиридин-2-амина и 6-циклопентилникотиновой кислоты.

**Пример 24: N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-циклопентилникотинамид.**

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ =10,51 (с, 1H), 9,09 (д,  $J$ =2,0 Гц, 1H), 8,26 (дд,  $J$ =10,8, 2,4 Гц, 1H), 7,98 (м, 2H), 7,69 (д,  $J$ =8,4 Гц, 1H), 7,44 (д,  $J$ =8,0 Гц, 1H), 7,26 (м, 3H), 5,25 (с, 2H), 3,3 (м, 1H), 2,04 (м, 3H), 1,80 (м, 6H).

ВЭЖХ-МС: Rt 15,746 m/z 424,2 ( $\text{MH}^+$ ).

**Схема 11: Синтез примера 25**



**Стадия 1: Синтез 6-хлор-N-(6-(4-фторфенил)-3-нитропиридин-2-ил)никотинамида (промежуточное соединение 16)**

Раствор 6-хлор-3-никотиновой кислоты (430 мг) в THF (30 мл), TEA (830 мг) и этилхлорформиат (739 мг) добавляли и оставляли перемешиваться 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой, и образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили с получением ангидрида. Раствор промежуточного соединения 12 (510 мг) в THF (30 мл), NaHMDS (6,8 мл) медленно добавляли при  $-35^\circ\text{C}$  и оставляли перемешиваться на 1 ч при той же температуре. К этому раствору сразу же добавляли ангидрид в ТГФ (5 мл) и давали возможность реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом/водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением требуемого промежуточного соединения 16 (665 мг, выход 78%).

**Стадия 2: Синтез N-(6-(4-фторфенил)-3-нитропиридин-2-ил)-6-(пиперазин-1-ил)никотинамида (промежуточное соединение 17)**

К раствору пиперазина (207,5 мг) в ДМСО (4 мл) добавляли DIPEA (622,5 мг), и

промежуточное соединение 16 (300 мг) нагревали в герметичной пробирке при 110°C в течение ночи. После завершения реакции, контролируемой ТСХ, реакционную смесь разбавляли этилацетатом/водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением требуемого промежуточного соединения 17 в виде бледно-коричневого полутвердого вещества (142 мг, выход 28%).

**Стадия 3: Синтез N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-(пиперазин-1-ил)никотинамида (Пример 25)**

К раствору промежуточного соединения 17 (142 мг) в этаноле (12 мл) и этилацетате (24 мл) добавляли Pd/C (10%) (22,0 мг, 15% (масс./масс.)) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение ночи в атмосфере газообразного водорода (из баллона). После завершения реакции, контролируемой ТСХ, реакционную смесь фильтровали через целит и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением требуемого соединения в виде коричневого твердого вещества (26 мг, выход 20%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$ =10,20 (ушир. с, 1H), 8,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,1 (дд, J=11,2, 2,0 Гц, 1H), 7,96 (м, 2H), 7,63 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,2 (м, 3H), 6,85 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,11 (ушир. с, 2H), 3,54 (м, 4H), 2,75 (м, 4H), 1,95 (с, 1H).

ВЭЖХ-МС: Rt 8,070 m/z 393,2 (MH<sup>+</sup>).

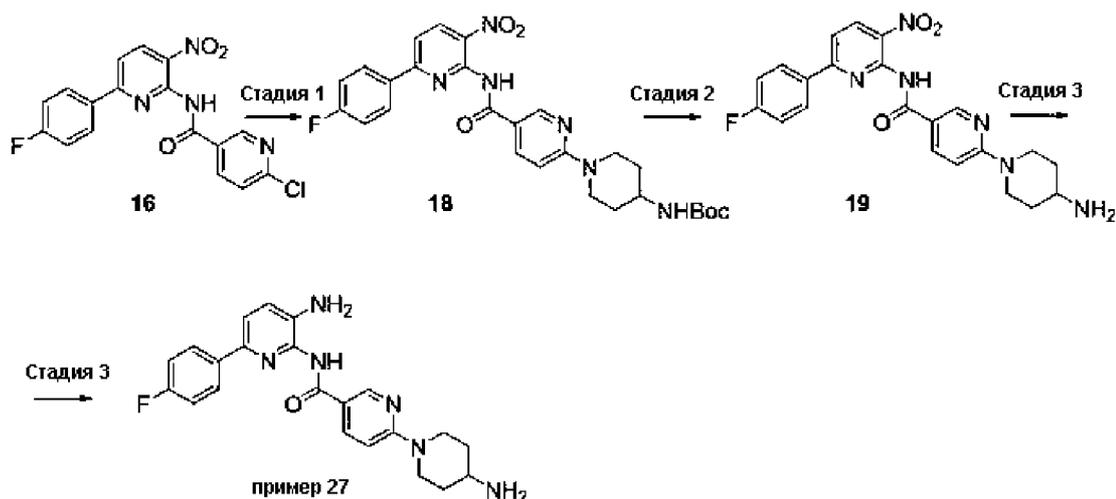
Соединение следующего примера синтезировали с использованием методики, описанной в схеме 11, исходя из соответствующих производных пиридин-2-амина и никотиновой кислоты.

**Пример 26: N-(5-амино-2-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил)-6-(пиперазин-1-ил)никотинамид.**

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ =10,56 (с, 1H), 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,28 (м, 2H), 8,13 (дд, J=11,2, 2,4 Гц, 1H), 7,29 (м, 2H), 6,90 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,29 (ушир. с, 2H), 3,60 (м, 4H), 2,79 (м, 4H), (-NH отсутствует).

ВЭЖХ-МС: Rt 8,120 m/z 394,2 (MH<sup>+</sup>).

**Схема 12: Синтез примера 27**



**Стадия 1: Синтез трет-бутил-(1-(5-((6-(4-фторфенил)-3-нитропиридин-2-ил)карбамоил) пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (промежуточное соединение 18)**

К раствору трет-бутилпиперидин-4-илкарбамата (469 мг) в ДМСО (5 мл) добавляли DIPEA (726,2 мг), и промежуточное соединение 16 (350 мг) нагревали в герметичной пробирке при 110°C в течение ночи. После завершения реакции, контролируемой ТСХ, реакционную смесь разбавляли этилацетатом/водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением требуемого промежуточного соединения 18 в виде бледно-коричневого полутвердого вещества (400 мг, выход 64%).

**Стадия 2: Синтез 6-(4-аминопиперидин-1-ил)-N-(6-(4-фторфенил)-3-нитропиридин-2-ил)никотинамида (промежуточное соединение 19)**

К раствору промежуточного соединения 18 (390 мг) в DCM (12 мл) добавляли TFA (3 мл) при 0°C и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере азота. После завершения реакции, контролируемой ТСХ, реакционную смесь подщелачивали (pH~8) гидрокарбонатом натрия и выпаривали с получением остатка для получения требуемого промежуточного соединения 19 в виде коричневого твердого вещества (390 мг, выход 98%).

**Стадия 3: Синтез N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-(4-аминопиперидин-1-ил)никотинамида (Пример 27)**

К раствору промежуточного соединения 19 (319 мг) в этаноле (12 мл) и этилацетате (25 мл) добавляли Pd/C (10%) (47,8 мг, 15% (масс./масс.)) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение ночи в атмосфере газообразного водорода (из баллона). После завершения реакции, контролируемой ТСХ, реакционную смесь фильтровали через целит и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением требуемого соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества (140 мг, выход 46%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ=10,33 (с, 1H), 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,24 (дд,

$J=11,2, 2,4$  Гц, 1H), 8,09 (ушир. с, 2H), 8,06 (м, 2H), 7,73 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,33 (м, 2H), 7,04 (д,  $J=9,2$  Гц, 1H), 5,21 (ушир. с, 2H), 4,57 (д,  $J=13,6$  Гц, 2H), 3,10 (т,  $J=11,6$  Гц, 2H), 2,2 (д,  $J=10,0$  Гц, 2H), 1,55 (м, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 7,974 m/z 407,2 (MH<sup>+</sup>).

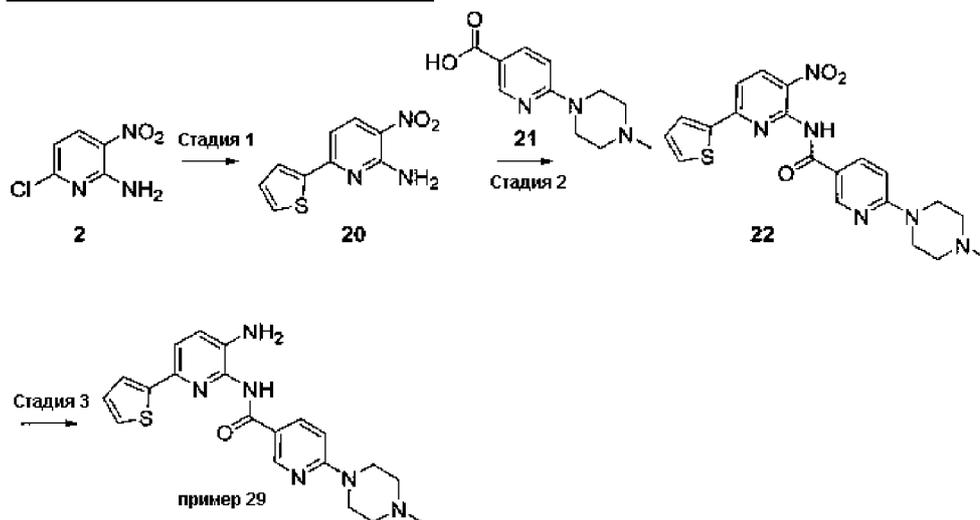
Соединение следующего примера синтезировали с использованием методики, описанной в схеме 12, исходя из соответствующих производных пиридин-2-амина и никотиновой кислоты.

**Пример 28: N-(5-амино-2-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил)-6-(4-аминопиперидин-1-ил)никотинамид.**

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta=8,74$  (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,25 (м, 2H), 8,08 (дд,  $J=11,2, 2,4$  Гц, 1H), 7,26 (м, 2H), 6,89 (д,  $J=9,2$  Гц, 1H), 5,25 (ушир. с, 2H), 4,31 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 3,03 (м, 2H), 2,89 (м, 1H), 1,82 (м, 2H), 1,19 (м, 2H), (-NH и -NH<sub>2</sub> отсутствуют).

ВЭЖХ-МС: Rt 8,144 m/z 408,2 (MH<sup>+</sup>).

### Схема 13: Синтез примера 29



**Стадия 1: Синтез 3-нитро-6-(тиофен-2-ил)пиримидин-2-амина (промежуточное соединение 20)**

Промежуточное соединение 2 (600 мг), тиофен-2-бороновую кислоту (533 мг), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,8 г), 10 мл 1,4-диоксана и 2 мл воды добавляли в 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл. Азот барботировали непосредственно в смесь в течение 20 мин. Добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (140 мг) и смесь кипятили с обратным холодильником при 110°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом/водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией и выделяли промежуточное соединение 20 в виде почти белого твердого вещества (300 мг, выход 78%).

**Стадия 2: Синтез 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-6-(тиофен-2-ил)пиримидин-2-ил)никотинамида (промежуточное соединение 22)**

Раствор промежуточного соединения 21 (597 мг) в DMF (30 мл), DIPEA (435 мг) и TBUTU (953 мг) добавляли и оставляли перемешиваться 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой, и образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили с получением ангидрида. Раствор промежуточного соединения 20 (300 мг) в THF (50 мл), NaHMDS (2,7 мл) медленно добавляли при  $-35^{\circ}\text{C}$  и оставляли перемешиваться на 1 ч при той же температуре. К этому раствору сразу же добавляли ангидрид в ТГФ (5 мл) и давали возможность реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом/водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением требуемого промежуточного соединения 22 в виде желтого твердого вещества (400 мг, выход 72%).

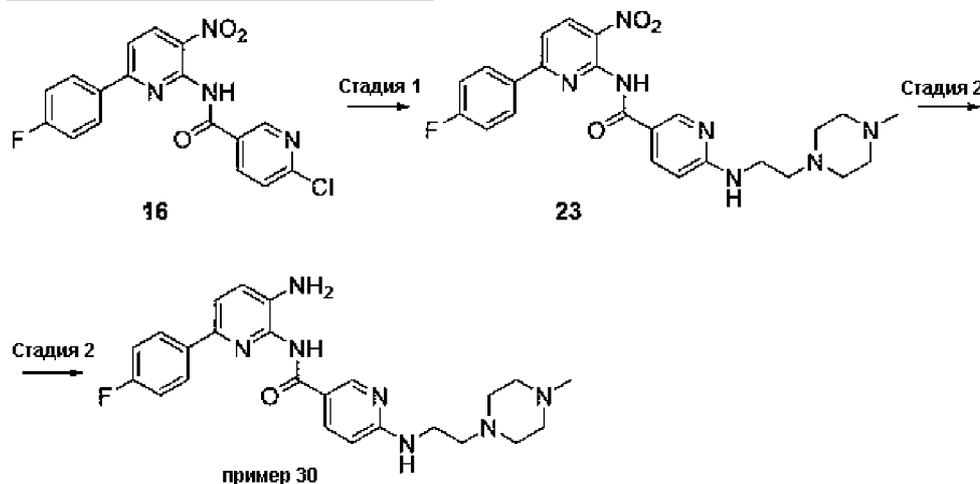
**Стадия 3: Синтез N-(3-амино-6-(тиофен-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамида. Пример 29.**

К раствору промежуточного соединения 22 (200 мг) в метаноле/этаноле (20/3 мл) и THF/этилацетате (9/9 мл) добавляли Pd/C (10%) (40 мг, 20% (масс./масс.)) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение ночи в атмосфере газообразного водорода (из баллона). После завершения реакции, контролируемой ТСХ, реакционную смесь фильтровали через целит и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением требуемого соединения в виде бледно-оранжевого твердого вещества (25 мг, выход 13%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$ =10,23 (с, 1H), 8,79 (д,  $J$ =2,4 Гц, 1H), 8,15 (дд,  $J$ =11,6, 2,4 Гц, 1H), 7,61 (д,  $J$ =8,4 Гц, 1H), 7,52 (дд,  $J$ =4,8, 1,2 Гц, 1H), 7,44 (дд,  $J$ =6,0, 1,2 Гц, 1H), 7,22 (д,  $J$ =8,0 Гц, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,92 (д,  $J$ =9,2 Гц, 1H), 5,13 (ушир. с, 2H), 3,65 (т,  $J$ =4,4 Гц, 4H), 2,40 (т,  $J$ =4,8 Гц, 4H), 2,22 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 8,778 m/z 395,1 ( $\text{MH}^+$ ).

**Схема 14: Синтез примера 30**



**Стадия 1: Синтез N-(6-(4-фторфенил)-3-нитропиридин-2-ил)-6-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)амино)никотинамида (промежуточное соединение 23)**

К раствору промежуточного соединения 16 (500 мг) в ДМСО (20 мл) и DIPEA (1,44 мл, 6 экв.) добавляли 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этилдазеп (400 мг) и затем оставляли реакционную смесь нагреваться при 110°C в течение 16 ч. По истечении этого времени реакционную смесь разбавляли водой и добавляли этилацетат. Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением требуемого промежуточного соединения 23 (250 мг, выход 42%).

**Стадия 2: Синтез N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)амино)никотинамида (Пример 30)**

К раствору промежуточного соединения 23 (240 мг) в этаноле (7,5 мл) и воде (2,5 мл) добавляли Fe (112 мг) и NH<sub>4</sub>Cl (215 мг), оставляли реакционную смесь нагреваться при 90°C в течение 1 ч. После завершения реакции, контролируемой ТСХ, реакционную смесь фильтровали через целит и выпаривали с получением остатка. Остаток очищали преп-ВЭЖХ с получением требуемого соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (21 мг, выход 10%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ=10,12 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,00 (м, 3H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,26 (м, 3H), 7,05 (ушир., 1H), 6,55 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,11 (ушир. с, 2H), 3,45 (м, 2H), 2,67 (м, 3H), 2,33 (м, 5H), 2,18 (с, 3H).

ВЭЖХ-МС: Rt 8,684 m/z 450,2 (MH<sup>+</sup>).

Соединение следующего примера синтезировали с использованием методики, описанной в схеме 14, исходя из соответствующих производных 2-хлор-N-(3-нитропиридин-2-ил)пиримидин-5-карбоксамида и амина.

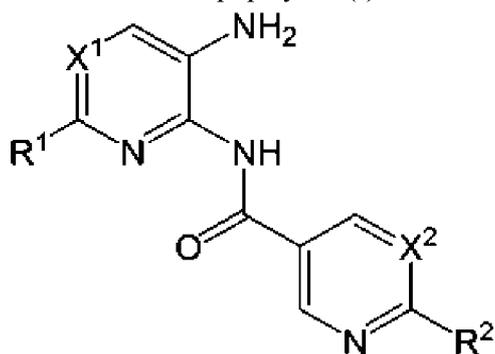
**Пример 31: N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-((2-(пиридин-3-ил)этил)амино) никотинамид.**

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=10,13 (с, 1H), 8,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,47 (ушир. с, 1H), 8,42 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,00 (м, 2H), 7,69 (м, 2H), 7,34 (м, 2H), 7,26 (м, 2H), 6,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,12 (ушир. с, 2H), 3,61 (м, 4H), 2,91 (ушир. с, 2H).

ВЭЖХ-МС: Rt 9,725 m/z 429,1 (MH<sup>+</sup>).

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

где:

- X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup> независимо представляют группу, выбранную из -CH и N;

- R<sup>1</sup> представляет собой:

a) фенильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, линейной или разветвленной C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкильной группы и линейного или разветвленного алкокси,

b) пяти или шестичленное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, цианогруппы, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> галогеналкила, линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкокси и C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклического кольца, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;

- R<sup>2</sup> представляет группу, выбранную из:

a) - N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>) группы, где:

1- R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, пяти- или шестичленный насыщенный гетероцикл, содержащий необязательно дополнительный гетероатом как часть цикла, выбранный из N и O, который необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкильной группой или -N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>) группой, где R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, пяти- или шестичленный насыщенный гетероцикл, содержащий необязательно дополнительный гетероатом как часть цикла, выбранный из N и O, который необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкильной группой, или

2- R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо представляют группу, выбранную из атома водорода, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильной группы и линейного или разветвленного C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, который необязательно замещен пяти- или шестичленным гетероциклом, содержащим один или два гетероатома как часть цикла, выбранные из N и O, который необязательно замещен линейной или разветвленной C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкильной группой,

b) фенильного кольца, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из атомов галогена и цианогруппы,

c) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, необязательно замещенного одним или более заместителями,

выбранными из линейного или разветвленного  $C_1-C_3$  алкила и гидроксигруппы,

d)  $C_5-C_6$  гетероарила, необязательно замещенного группой, выбранной из атома галогена, линейного или разветвленного  $C_1-C_3$  алкила и линейного или разветвленного  $C_1-C_4$  алкокси и  $-N(R^5)(R^6)$  группы, где  $R^5$  и  $R^6$  образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, пяти- или шестичленный насыщенный цикл, содержащий необязательно дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, как часть цикла, который необязательно замещен  $C_1-C_3$  алкильной группой,

e) атома водорода,

и к их фармацевтически приемлемым солям.

2. Соединение по п.1, в котором  $X^1$  и  $X^2$  являются  $-CH$  группами.

3. Соединение по п.2, в котором  $R^1$  представляет собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более атомами галогена.

4. Соединение по п.3, в котором  $R^2$  представляет собой  $-N(R^3)(R^4)$  группу, где  $R^3$  и  $R^4$  образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, пяти- или шестичленный насыщенный гетероцикл, содержащий необязательно дополнительный гетероатом, выбранный из N и O, как часть цикла, причем гетероцикл необязательно замещен  $C_1-C_3$  алкильной группой или  $-N(R^5)(R^6)$  группой.

5. Соединение по п.4, в котором  $R^2$  представляет собой пиперазинильное, пиперидинильное или морфолинильное кольцо, необязательно замещенное  $C_1-C_3$  алкильной группой или  $-N(R^5)(R^6)$  группой.

6. Соединение по любому из п.п.1, 2, 4 и п.5, в котором  $R^1$  представляет собой пяти или шестичленное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из цианогруппы, атома галогена и линейного или разветвленного  $C_1-C_4$  галогеналкила.

7. Соединение по любому из п.п.1-3, в котором  $R^2$  представляет собой  $-N(R^3)(R^4)$  группу, где  $R^3$  и  $R^4$  представляют независимо группу, выбранную из атома водорода,  $C_3-C_6$  циклоалкильной группы и  $C_1-C_3$  алкила, линейного или разветвленного, который необязательно замещен 5- или 6-членным насыщенным гетероциклом, содержащим один или два атома N, причем гетероцикл необязательно замещен  $C_1-C_3$  алкильной группой, в частности, в котором  $R^2$  представляет собой  $-N(R^3)(R^4)$  группу, где  $R^3$  представляет собой линейный  $C_1-C_3$  алкил, замещенный 5- или 6-членным насыщенным гетероциклом, содержащим один или два атома N, который необязательно замещен  $C_1-C_3$  алкильной группой; и  $R^4$  представляет собой атом водорода.

8. Соединение по любому из п.п.1-3, в котором  $R^2$  представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из атомов галогена и цианогруппы.

9. Соединение по любому из п.п.1-3, в котором  $R^2$  представляет собой  $C_5-C_6$  гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из атомов галогена и цианогруппы.

10. Соединение по п.1, в котором  $X^1$  и  $X^2$  являются  $-CH$  группами,  $R^1$  представляет

собой фенильную группу, необязательно замещенную одним или более атомами галогена, и  $R^2$  представляет собой  $-N(R^3)(R^4)$  группу, где  $R^3$  и  $R^4$  образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, 6-членный гетероцикл, содержащий необязательно гетероатом, выбранный из N и O, который необязательно замещен  $C_1-C_3$  алкильной группой или  $-N(R^5)(R^6)$  группой.

11. Соединение по п.10, в котором  $R^2$  представляет собой пиперазинильное кольцо, необязательно замещенное  $C_1-C_3$  алкильной группой.

12. Соединение по п.1, которое представляет собой одно из следующих:

N-(3-амино-6-фенилпиридин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид,

N-(3-амино-6-фенилпиридин-2-ил)никотинамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)никотинамид,

N-(3-амино-6-фенилпиридин-2-ил)-6-морфолиноникотинамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-морфолиноникотинамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-

ил)никотинамид,

N-(3-амино-6-(4-метоксифенил)пиридин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-

ил)никотинамид,

N-(5-амино-[2,4'-бипиридин]-6-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид,

N-(3-амино-6-(3,4-дифторфенил)пиридин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-

ил)никотинамид,

N-(3-амино-6-фенилпиридин-2-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид,

N-(3-амино-6-фенилпиридин-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-

ил)никотинамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-2-морфолинопиримидин-5-карбоксамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид,

N-(3-амино-6-фенилпиридин-2-ил)-2-(циклопропиламино)пиримидин-5-карбоксамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-2-(циклопропиламино)пиримидин-5-карбоксамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-фенилникотинамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-(4-фторфенил)никотинамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-[2,4'-бипиридин]-5-карбоксамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-[2,3'-бипиридин]-5-карбоксамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-(3-цианофенил)никотинамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-циклопропилникотинамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-циклопентилникотинамид,  
 N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-(пиперазин-1-ил)никотинамид,  
 N-(5-амино-2-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил)-6-(пиперазин-1-ил)никотинамид,  
 N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-(4-аминопиперидин-1-ил)никотинамид,

N-(5-амино-2-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил)-6-(4-аминопиперидин-1-ил)никотинамид,

N-(3-амино-6-(тиофен-2-ил)пиридин-2-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)амино)никотинамид,

N-(3-амино-6-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)-6-((2-(пиридин-3-ил)этил)амино)никотинамид.

13. Соединение, как определено в любом из п.п.1-12, для применения в лечении заболевания или патологического состояния, где заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из рака, в частности, выбранного из группы, состоящей из рака толстой кишки, легких, молочной железы, центральной нервной системы, такого как менингиома, нейробластома, глиобластома, медуллобластома, глиома, астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы, ганглиоглиомы, неврилеммомы (шванномы) и краниофарингиомы, рак шейки матки, аденокарцинома поджелудочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома, рак желудка, рак тканей и Т-клеточные злокачественные новообразования, выбранные из острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, кожной Т-клеточной лимфомы, периферической Т-клеточной лимфомы, В-клеточной лимфомы и множественной миеломы; нейродегенеративных заболеваний, в частности, выбранных из болезни Альцгеймера, посттравматического стрессового расстройства или наркотической зависимости, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, токсичности амилоида- $\beta$  ( $A\beta$ ), атаксии Фридрейха, миотонической дистрофии, спинальной мышечной атрофии, синдрома ломкой X-хромосомы, спинально-церебеллярной атаксии, болезни Кеннеди, амиотрофического бокового склероза, болезни Ниманна-Пика, синдрома Питта-Хопкинса, спинальной и бульбарной мышечной атрофии; инфекционных заболеваний; воспалительных заболеваний; сердечной недостаточности и гипертрофии сердца; диабета; поликистоза почек, серповидно-клеточной анемии и  $\beta$ -талассемии.

14. Применение соединения, как определено в любом из п.п.1-12, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, где заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из рака, в частности, выбранного из группы, состоящей из рака толстой кишки, легких, молочной железы, центральной нервной системы, такого как менингиома, нейробластома, глиобластома, медуллобластома, глиома, астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы, ганглиоглиомы, неврилеммомы (шванномы) и краниофарингиомы, рак шейки матки,

аденокарцинома поджелудочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома, рак желудка, рак тканей и Т-клеточные злокачественные новообразования, выбранные из острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, кожной Т-клеточной лимфомы, периферической Т-клеточной лимфомы, В-клеточной лимфомы и множественной миеломы; нейродегенеративных заболеваний, в частности, выбранных из болезни Альцгеймера, посттравматического стрессового расстройства или наркотической зависимости, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, токсичности амилоида- $\beta$  ( $A\beta$ ), атаксии Фридрейха, миотонической дистрофии, спинальной мышечной атрофии, синдрома ломкой X-хромосомы, спинально-церебеллярной атаксии, болезни Кеннеди, амиотрофического бокового склероза, болезни Ниманна-Пика, синдрома Питта-Хопкинса, спинальной и бульбарной мышечной атрофии; инфекционных заболеваний; воспалительных заболеваний; сердечной недостаточности и гипертрофии сердца; диабета; поликистоза почек, серповидно-клеточной анемии и  $\beta$ -талассемии.

15. Способ лечения заболевания или патологического состояния, выбранного из группы, состоящей из рака, в частности, выбранного из группы, состоящей из рака толстой кишки, легких, молочной железы, центральной нервной системы, такого как менингиома, нейробластома, глиобластома, медуллобластома, глиома, астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы, ганглиоглиомы, неврилеммомы (шванномы) и краниофарингиомы, рак шейки матки, аденокарцинома поджелудочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома, рак желудка, рак тканей и Т-клеточные злокачественные новообразования, выбранные из острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, кожной Т-клеточной лимфомы, периферической Т-клеточной лимфомы, В-клеточной лимфомы и множественной миеломы; нейродегенеративных заболеваний, в частности, выбранных из болезни Альцгеймера, посттравматического стрессового расстройства или наркотической зависимости, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, токсичности амилоида- $\beta$  ( $A\beta$ ), атаксии Фридрейха, миотонической дистрофии, спинальной мышечной атрофии, синдрома ломкой X-хромосомы, спинально-церебеллярной атаксии, болезни Кеннеди, амиотрофического бокового склероза, болезни Ниманна-Пика, синдрома Питта-Хопкинса, спинальной и бульбарной мышечной атрофии; инфекционных заболеваний; воспалительных заболеваний; сердечной недостаточности и гипертрофии сердца; диабета; поликистоза почек, серповидно-клеточной анемии и  $\beta$ -талассемии, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, определенного в любом из п.п.1-12.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, определенное в любом из п.п.1-12, фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель и необязательно терапевтически эффективное количество одного или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из химиотерапевтических средств, противовоспалительных средств, стероидов, иммунодепрессантов и терапевтических антител.

17. Комбинированный продукт, содержащий соединение по любому из п.п.1-12 и по меньшей мере терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из химиотерапевтических средств, противовоспалительных средств, стероидов, иммунодепрессантов, иммунотерапевтических средств, терапевтических антител и антагонистов аденозина, в частности, выбранных из группы, состоящей из антител против CTLA4, выбранных из ипилимумаба и тремелиумаба, антител против PD1, таких как MDX-1106 (ниволумаб), MK3475 (пембролизумаб), CT-011 (пидилизумаб) и AMP-224, антител против PDL1, выбранных из MPDL3280A, MEDI4736 и MDX-1105; карбоплатина, кармустина (BCNU), цисплатина, циклофосфамида, этопозиды, иринотекана, ломустина (CCNU), метотрексата, прокарбазина, темозоломида, винкристина.

По доверенности