

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201890072 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.07.31(22) Дата подачи заявки
2016.08.02

(51) Int. Cl. C07D 231/12 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01)
C07D 239/36 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ROR-ГАММА

(31) 2930/MUM/2015

(32) 2015.08.03

(33) IN

(86) PCT/IN2016/054639

(87) WO 2017/021879 2017.02.09

(71) Заявитель:

ГЛЕНМАРК ФАРМАСЬЮТИКАЛС
С.А. (СН)

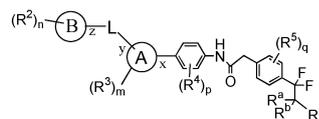
(72) Изобретатель:

Дас Санджиб, Гарат Лакмикант
Атмарам, Харде Раджендра Лаксман,
Шелке Сандип Ядунат, Пардеши
Шайлеш Рамеш, Томас Абрахам,
Каираткар-Джоши Неелима, Шах
Дайси Маниш, Бажпай Малини (IN)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где кольцо А, кольцо В, L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^a, R^b, n, m, p и q являются таковыми, как определено в настоящем описании, которые обладают активностью модуляторов ретиноид-родственного орфанного рецептора гамма t (RORγt). Указанные соединения предотвращают, ингибируют или подавляют действие RORγt и, таким образом, подходят для лечения заболеваний, нарушений, синдромов или состояний, опосредованных RORγt, таких как, например, боль, воспаление, ХОБЛ, астма, ревматоидный артрит, колит, рассеянный склероз, псориаз, нейродегенеративные заболевания и рак.



(I)

A1

201890072

201890072

A1

НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ROR-ГАММА

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент Индии №2930/MUM/2015, поданной 3 августа 2015 года, содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящая патентная заявка относится к новым соединениям, которые можно применять в качестве модуляторов ретиноид-родственного орфанного рецептора гамма t (ROR γ t).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Ретиноид-родственные орфанные рецепторы (ROR) представляют собой факторы транскрипции, которые принадлежат к суперсемейству ядерных рецепторов стероидных гормонов. Семейство ROR состоит из трех членов, ROR альфа (ROR α), ROR бета (ROR β) и ROR гамма (ROR γ), также известных как NR1F1, NR1F2 и NR1F3, соответственно (каждый из которых кодируется отдельным геном, RORA, RORB и RORC, соответственно). ROR содержат четыре основных домена, которые являются общими для большинства ядерных рецепторов: N-терминальный A/B домен, ДНК-связывающий домен, шарнирный домен и лиганд-связывающий домен. Каждый ген ROR вырабатывает несколько изоформ, которые отличаются только N-терминальным A/B доменом. Были обнаружены две изоформы ROR γ - ROR γ 1 и ROR γ t (также известный как ROR γ 2).

ROR γ t представляет собой усеченную форму ROR γ , в которой отсутствует 21 аминокислота, начиная с N-конца, и которая экспрессируется исключительно в клетках лимфоидной линии и эмбриональных индукторах лимфоидной ткани (Sun et al., *Science*, **2000**, 288, 2369-2372; Eberl et al., *Nat Immunol.*, **2004**, 5: 64-73), в отличие от ROR γ , который экспрессируется во множестве тканей (в сердце, мозге, почках, легких, печени и мышцах).

Было установлено, что ROR γ t является ключевым регулятором дифференцировки клеток Th17. Клетки Th17 представляют собой подгруппу Т-хелперов, которые вырабатывают IL-17 и другие провоспалительные цитокины, было показано, что они выполняют ключевые функции в нескольких моделях аутоиммунных заболеваний у мышей, включая экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЭАЭ) и коллаген-индуцированный артрит (КИА). Кроме того, клетки Th17 также связаны с патологией

различных воспалительных и аутоиммунных нарушений у человека, включая рассеянный склероз, ревматоидный артрит, псориаз, болезнь Крона и астму (Jetten et al., *Nucl. Recept. Signal*, **2009**, 7:e003; Manel et al., *Nat. Immunol.*, **2008**, 9, 641-649). Патогенез хронических аутоиммунных заболеваний, включая рассеянный склероз и ревматоидный артрит, возникает в результате нарушения переносимости собственных антигенов и развития аутоагрессивных эффекторных Т-клеток, инфильтрирующих тканевые мишени. В исследованиях было показано, что клетки Th17 являются одними из важных посредников развития воспалительного процесса тканеспецифического аутоиммунитета (Steinman et al., *J. Exp. Med.*, **2008**, 205: 1517-1522; Leung et al., *Cell. Mol. Immunol.*, **2010** 7: 182-189). Клетки Th17 активируются во время протекания заболевания и отвечают за рекрутинг других типов воспалительных клеток, в частности нейтрофилов, опосредуя патологию в тканевых мишенях (Korn et al., *Annu. Rev. Immunol.*, **2009**, 27: 485-517), было показано, что ROR γ t играют важную роль в патогенном ответе клеток Th17 (Ivanov et al., *Cell*, **2006** 126: 1121-1133). У мышей с дефицитом ROR γ t клетки Th17 отсутствовали, что также приводило к ослаблению ЭАЭ. Генетическое разрушение ROR γ в модели колита у мышей также предотвращало развитие колита (Buonocore et al., *Nature*, **2010**, 464: 1371-1375). Роль ROR γ t в патогенезе аутоиммунных или воспалительных заболеваний подробно описана в литературе. (Jetten et al., *Adv. Dev. Biol.*, **2006**, 16: 313-355; Meier et al. *Immunity*, **2007**, 26: 643-654; Aloisi et al., *Nat. Rev. Immunol.*, **2006**, 6: 205-217; Jager et al., *J. Immunol.*, **2009**, 183: 7169-7177; Serafimi et al., *Brain Pathol.*, **2004**, 14: 164-174; Magliozzi et al., *Brain*, **2007**, 130: 1089-1104; Barnes et al., *Nat. Rev. Immunol.*, **2008**, 8: 183-192).

Кроме того, также показано, что ROR γ t играет важную роль в других клетках, отличных от Th17, таких как мастоциты (Hueber et al., *J Immunol.*, **2010**, 184: 3336-3340). Экспрессия ROR γ t и секреция цитокинов Th17-типа также описана для NK Т-клеток (Eberl et al., *Nat. Immunol.*, **2004**, 5: 64-73) и Т-клеток гамма-дельта (Sutton et al, *Nat. Immunol.*, **2009**, 31: 331-341; Louten et al., *J Allergy Clin. Immunol.*, **2009**, 123: 1004-1011), что свидетельствует о важной функции ROR γ t в указанных клетках.

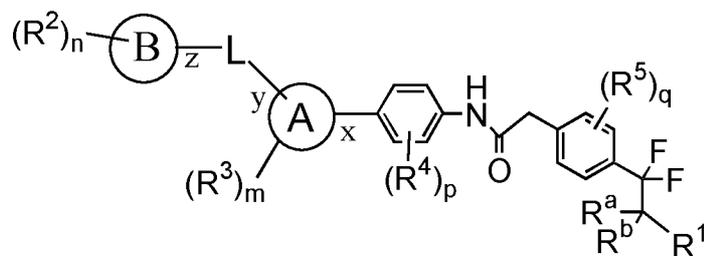
В публикациях РСТ WO 2012/139775, WO 2012/027965, WO 2012/028100, WO 2012/100732, WO 2012/100734, WO2012/064744, WO 2013/171729 и WO 2015/008234 описаны гетероциклические соединения, которые являются модуляторами рецепторной активности ретиноид-родственного орфанного рецептора гамма (ROR γ).

С учетом вышесказанного существует потребность в новых терапевтических агентах, которые модулируют активность ROR γ t и, таким образом, обеспечивают новые способы лечения заболеваний или состояний, связанных с модуляцией ROR γ t.

Настоящая заявка относится к соединениям, которые являются модуляторами рецептора ROR γ t.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно одному из аспектов настоящее изобретение относится к соединению 5 формулы (I)

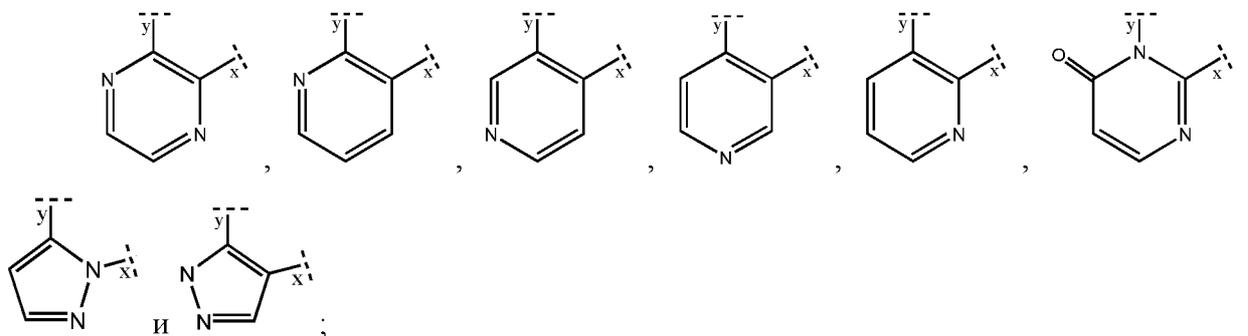


(I)

или его таутомеру, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли,

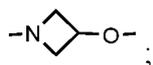
где

10 кольцо A выбрано из



кольцо B выбрано из C_{3-6} циклоалкила, C_{6-14} арила, 3-15-членного гетероциклила и 5-14-членного гетероарила;

15 L отсутствует или представляет собой $y^*-X-(CR^xR^y)_t-z^*$; X выбран из O, NR^{x1} и



каждый из x, y и z представляет собой место присоединения;

R^1 выбран из гидроксила, C_{1-8} алкила и C_{1-8} алкокси;

20 в каждом случае R^2 независимо выбран из циано, галогена, гидроксила, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкила, галоген- C_{1-8} алкила, галоген- C_{1-8} алкокси, гидрокси-

C₁₋₈ алкила, C(O)C₁₋₈ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C(O)C₃₋₆ циклоалкила и 3-15-членного гетероциклического кольца;

в каждом случае R³ независимо выбран из галогена, циано, C₁₋₈ алкила; галоген-C₁₋₈ алкила и C₃₋₆ циклоалкила;

5 в каждом случае R⁴ независимо выбран из галогена, циано, C₁₋₈ алкила; галоген-C₁₋₈ алкила и C₃₋₆ циклоалкила;

в каждом случае R⁵ независимо выбран из галогена, циано, C₁₋₈ алкила; галоген-C₁₋₈ алкила и C₃₋₆ циклоалкила;

каждый из R^a и R^b, которые могут быть одинаковыми или различными, независимо
10 выбран из водорода и C₁₋₈ алкила;

каждый из R^x и R^y, которые могут быть одинаковыми или различными, независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила и гидроксид-C₁₋₈ алкила; или R^x и R^y совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо;

R^{x1} выбран из водорода или C₁₋₈ алкила;

15 'n' равно 0, 1, 2 или 3;

'm' равно 0, 1 или 2;

'p' равно 0, 1 или 2;

'q' равно 0, 1, 2 или 3, и

't' равно 0, 1, 2 или 3.

20 Соединения формулы (I) могут включать один или более вариантов реализации. Варианты реализации формулы (I) включают соединения формулы (II) и формулы (III), как описано далее. Следует понимать, что приведенные ниже варианты реализации предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и не ограничивают формулу изобретения конкретными предложенными вариантами реализации. Также следует
25 понимать, что варианты реализации, определенные в настоящем описании, можно применять независимо или совместно с любым определением или любым другим вариантом реализации, определенным в настоящем описании. Таким образом, в изобретение включены все возможные комбинации и перестановки различных независимо описанных вариантов реализации. Например, в изобретении предложены соединения

формулы (I), как определено выше, где L отсутствует (согласно одному из вариантов реализации, определенных ниже), R¹ представляет собой гидроксил, метил или метокси (согласно другому варианту реализации, определенному ниже), и 'р' равно 0 (согласно еще одному варианту реализации, определенному ниже).

5 Согласно одному из вариантов реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых кольцо В представляет собой C₃₋₆ циклоалкил (например, циклогексил), C₆₋₁₄ арил (например, фенил), 3-15-членный гетероциклил (например, 6-оксо-1,6-дигидропиридинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил) или 5-14-членный гетероарил (например, изоксазолил, пиразолил, тиазолил, пиридинил или пиримидинил).

10 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых кольцо В представляет собой циклогексил, фенил, 6-оксо-1,6-дигидропиридинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, изоксазолил, пиразолил, тиазолил, пиридинил или пиримидинил.

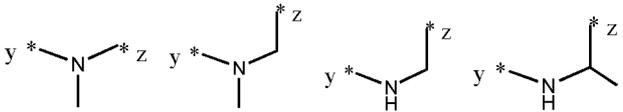
15 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых L отсутствует.

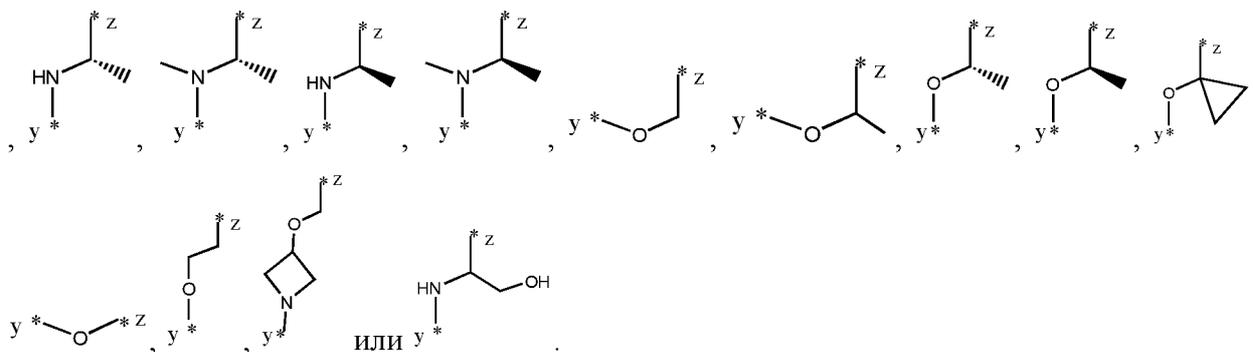
Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых L представляет собой $y^* - X - (CR^xR^y)_{t-z}$, и 't' равно 0.

20 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых L представляет собой $y^* - X - (CR^xR^y)_{t-z}$, и 't' равно 1. В указанном варианте реализации R^x представляет собой водород, и R^y представляет собой водород, метил или гидроксиметил, или R^x и R^y, взятые вместе, образуют циклопропильное кольцо.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых L представляет собой $y^* - X - (CR^xR^y)_{t-z}$, и 't' равно 2. В указанном варианте реализации R^x и R^y представляют собой водород.

25 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения

формулы (I), в которых L представляет собой 



Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых R^1 представляет собой гидроксил, C_{1-8} алкил (например, метил) или C_{1-8} алкокси (например, метокси).

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых R^1 представляет собой гидроксил, метил или метокси.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых каждый R^2 представляет собой циано, галоген (например, F или Cl), C_{1-8} алкил (например, метил или этил), C_{1-8} алкокси (например, метокси), C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкил (например, метоксиэтил), галоген- C_{1-8} алкил (например, трифторметил), C_{3-6} циклоалкил (например, циклопропил), $C(O)C_{1-8}$ алкил (например, $C(O)$ метил), $C(O)C_{3-6}$ циклоалкил (например, $C(O)$ циклопропил) или 3-15-членное гетероциклическое кольцо (например, оксетан-3-ил).

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых каждый R^2 представляет собой циано, F, Cl, метил, этил, метокси, метоксиэтил, трифторметил, циклопропил, $C(O)$ метил, $C(O)$ циклопропил или оксетан-3-ил.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых каждый R^2 представляет собой циано, F, Cl, метил, этил, метокси, метоксиэтил, трифторметил, циклопропил, $C(O)$ метил, $C(O)$ циклопропил или оксетан-3-ил, и 'n' равно 1 или 2.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых каждый R^3 представляет собой C_{1-8} алкил (например, метил или *трет*-бутил) или галоген- C_{1-8} алкил (например, трифторметил).

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых каждый R^3 представляет собой метил, *трет*-бутил или трифторметил.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых R^3 представляет собой метил, *трет*-бутил или трифторметил, и 'm' равно 1.

5 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых R^4 представляет собой галоген (например, F или Cl).

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых R^4 представляет собой F.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых R^4 представляет собой F, и p равно 1.

10 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых один из R^a и R^b представляет собой водород, и другой представляет собой водород или C_{1-8} алкил (например, метил).

15 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых один из R^a и R^b представляет собой водород, и другой представляет собой водород или метил.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых R^a и R^b представляют собой водород.

20 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых R^a представляет собой водород, и R^b представляет собой C_{1-8} алкил (например, метил).

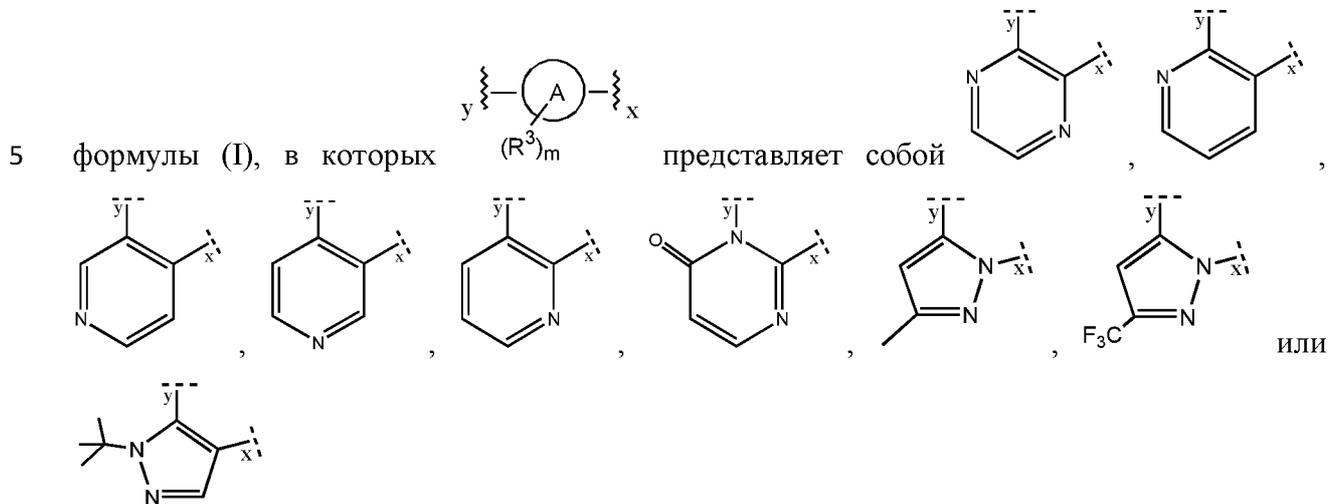
Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых R^a представляет собой водород, и R^b представляет собой метил.

25 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых R^1 представляет собой метил; R^a представляет собой водород, и R^b представляет собой водород.

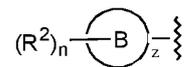
Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых R^1 представляет собой метокси; R^a представляет собой водород, и R^b представляет собой водород.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых R¹ представляет собой гидроксил; R^a представляет собой водород, и R^b представляет собой метил.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения



Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения

10 формулы (I), в которых $(R^2)_n$  представляет собой циклогексил, фенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 4-цианофенил, 2-циклопропилфенил, 2,4-дихлорфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 4-хлор-2-фторфенил, 2-хлор-4-метилфенил, 2,4-дифторфенил, 3,4-дифторфенил, 2,4-диметилфенил, 2-этилфенил, 2-фторфенил, 4-фторфенил, 2-фтор-4-метилфенил, 4-фтор-2-метилфенил, 4-метоксифенил, 4-(трифторметил)фенил, *o*-толуил, *n*-толуил, 4-ацетилпиперазин-1-ил, 4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил, 4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, 4-этилпиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил, 4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил, морфолин-4-ил, (2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолин-4-ил, 3,5-диметилизоксазол-4-ил, 1-метил-1*H*-пиразол-4-ил, 4-метилтиазол-5-ил, пиридин-4-ил или пиримидин-5-ил.

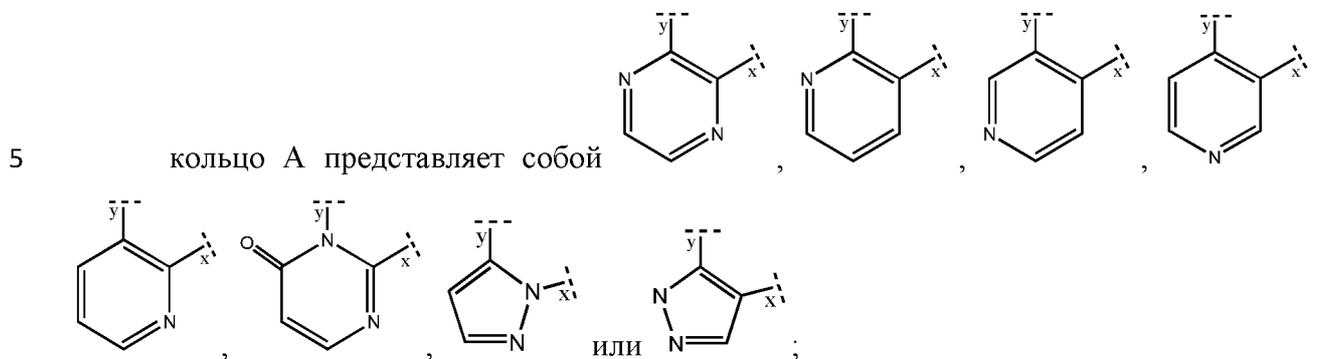
20 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых 'n' равно 0, 1 или 2.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых 'm' равен 0 или 1.

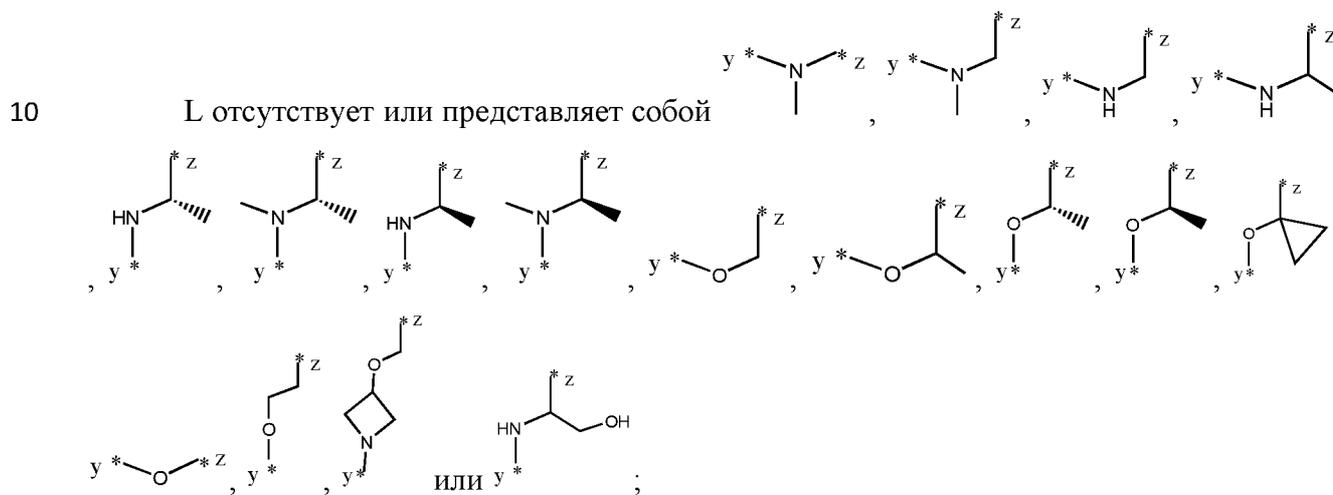
25 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых 'p' равен 0 или 1.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых 'q' равен 0.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых



кольцо В представляет собой циклогексил, фенил, 6-оксо-1,6-дигидропиридинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, изоксазолил, пиразолил, тиазолил, пиридинил или пиримидинил;



R¹ представляет собой гидроксил, метил или метокси;

15 R² представляет собой циано, F, Cl, метил, этил, метокси, метоксиэтил, трифторметил, циклопропил, C(O)метил, C(O)циклопропил или оксетан-3-ил;

R³ представляет собой метил, *трет*-бутил или трифторметил;

R⁴ представляет собой F;

R^a представляет собой водород;

R^b представляет собой водород или метил;

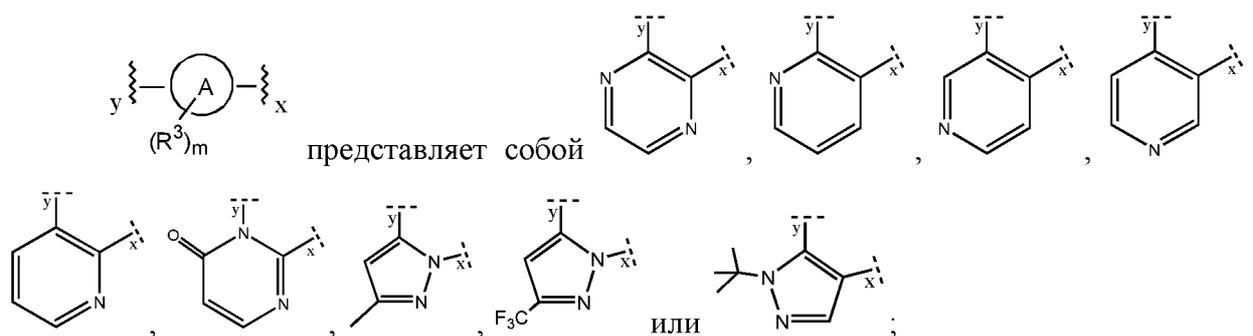
'n' равно 0, 1 или 2;

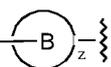
'm' равно 0 или 1;

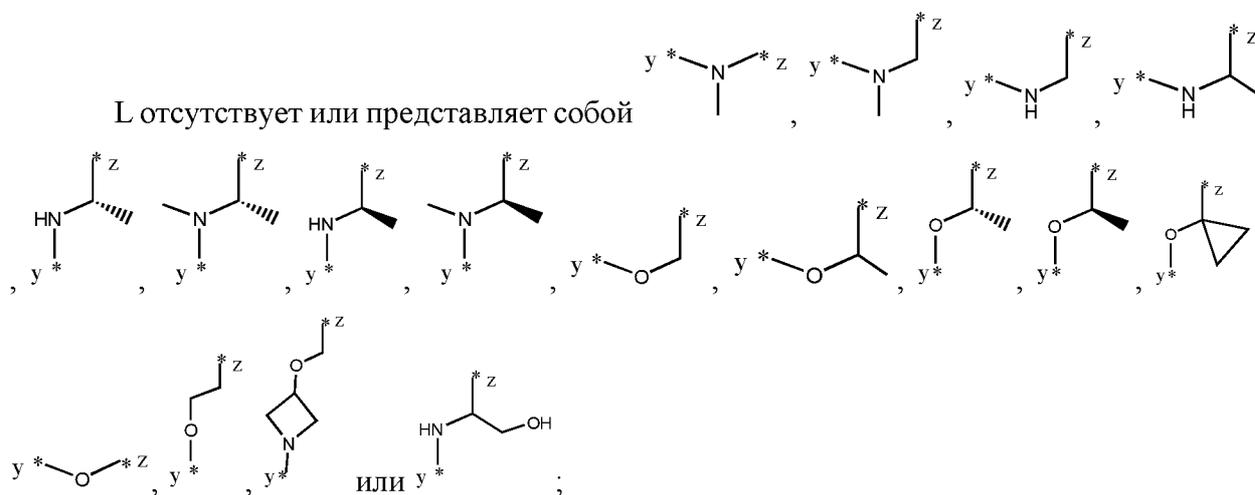
'p' равно 0 или 1; и

'q' равно 0.

5 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (I), в которых



$(R^2)_n$ - представляет собой циклогексил, фенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 4-цианофенил, 2-циклопропилфенил, 2,4-дихлорфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 4-хлор-2-фторфенил, 2-хлор-4-метилфенил, 2,4-дифторфенил, 3,4-дифторфенил, 2,4-диметилфенил, 2-этилфенил, 2-фторфенил, 4-фторфенил, 2-фтор-4-метилфенил, 4-фтор-2-метилфенил, 4-метоксифенил, 4-(трифторметил)фенил, о-толуил, п-толуил, 4-ацетилпиперазин-1-ил, 4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил, 4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, 4-этилпиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил, 4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил, морфолин-4-ил, (2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолин-4-ил, 3,5-диметилизоксазол-4-ил, 1-метил-1*H*-пиразол-4-ил, 4-метилтиазол-5-ил, пиридин-4-ил или пиримидин-5-ил;



R¹ представляет собой гидроксил, метил или метокси;

5 R⁴ представляет собой F;

R^a представляет собой водород;

R^b представляет собой водород или метил;

‘p’ равно 0 или 1; и

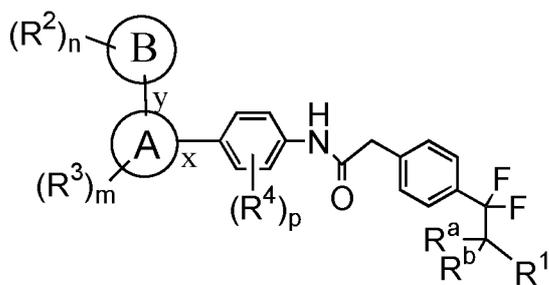
‘q’ равно 0.

10 Согласно одному из вариантов реализации в частности предложены соединения формулы (I), имеющие значение IC₅₀ менее 1000 нМ, предпочтительно менее 500 нМ, более предпочтительно менее 100 нМ в отношении активности RORγt.

Дополнительные варианты реализации, связанные с кольцом А, кольцом В, группами L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^a, R^b, n, m, p и q (и группами, определенными далее), описаны
 15 далее для соединений формулы (II) или соединений формулы (III). Следует понимать, что указанные варианты реализации не ограничены применением в отношении формулы (II) или (III), но применимы независимо и по отдельности к соединениям формулы (I).
 Например, в одном из вариантов реализации, описанных далее, в изобретении в частности предложены соединения формулы (II) или (III), в которых ‘m’ равно 0 или 1, и,
 20 следовательно, также предложено соединение формулы (I), в котором ‘m’ равно 0 или 1.

В изобретении также предложено соединение формулы (II), которое представляет собой вариант реализации соединения формулы (I).

Соответственно, в изобретении предложено соединение формулы (II)

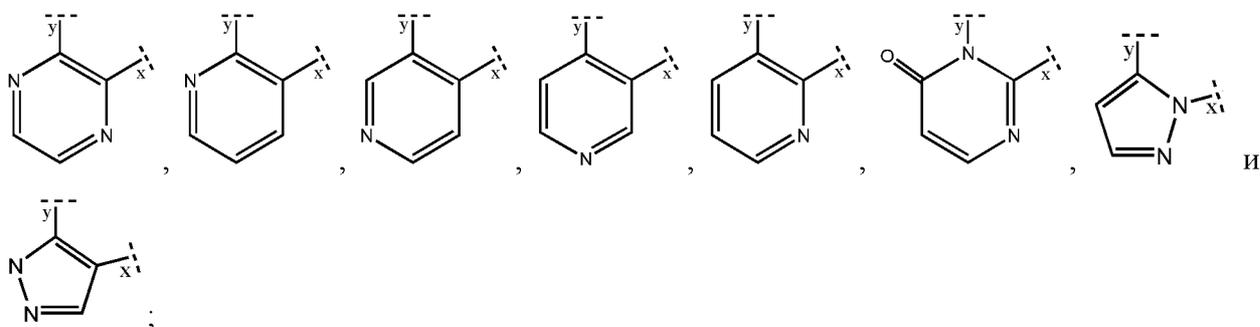


(II)

или его таутомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

где

5 кольцо А выбрано из



кольцо В выбрано из C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила, 3-15-членного гетероциклила и 5-14-членного гетероарила;

10 каждый из x и y представляет собой место присоединения;

R¹ выбран из гидроксила, C₁₋₈ алкила и C₁₋₈ алкокси;

15 в каждом случае R² независимо выбран из циано, галогена, гидроксила, C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ алкокси, C₁₋₈ алкокси-C₁₋₈ алкила, галоген-C₁₋₈ алкила, галоген-C₁₋₈ алкокси, гидрокси-C₁₋₈ алкила, C(O)C₁₋₈ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C(O)C₃₋₆ циклоалкила и 3-15-членного гетероциклического кольца;

в каждом случае R³ независимо выбран из галогена, циано, C₁₋₈ алкила; галоген-C₁₋₈ алкила и C₃₋₆ циклоалкила;

в каждом случае R⁴ независимо выбран из галогена, циано, C₁₋₈ алкила; галоген-C₁₋₈ алкила и C₃₋₆ циклоалкила;

каждый из R^a и R^b , которые могут быть одинаковыми или различными, независимо выбраны из водорода и C_{1-8} алкила;

‘n’ равно 0, 1, 2 или 3;

‘m’ равно 0, 1 или 2; и

5 ‘p’ равно 0, 1 или 2.

Соединения формулы (II) могут включать один или более вариантов реализации. Следует понимать, что приведенные ниже варианты реализации иллюстрируют настоящее изобретение и не ограничивают формулу изобретения конкретными предложенными вариантами реализации. Также следует понимать, что варианты реализации, определенные
10 в настоящем описании, можно применять независимо или совместно с любым определением, любым другим вариантом реализации, определенным в настоящем описании. Таким образом, в изобретение включены все возможные комбинации и перестановки различных описанных независимо вариантов реализации. Например, в изобретении предложены соединения формулы (II), как определено выше, где R^1
15 представляет собой гидроксил, метил или метокси (согласно одному из вариантов реализации, определенных ниже), R^a представляет собой водород (согласно другому варианту реализации, определенному ниже), и ‘m’ равно 0 или 1 (согласно еще одному варианту реализации, определенному ниже).

Согласно одному из вариантов реализации в частности предложены соединения
20 формулы (II), в которых кольцо В представляет собой C_{6-14} арил (например, фенил), 3-15-членный гетероцикл (например, 6-оксо-1,6-дигидропиридинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил) или 5-14-членный гетероарил (например, пирозолил, пиридинил или пиримидинил).

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения
25 формулы (II), в которых кольцо В представляет собой фенил, 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, пирозолил, пиридинил или пиримидинил.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых R^1 представляет собой гидроксил, C_{1-8} алкил (например, метил) или C_{1-8} алкокси (например, метокси).

30 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых R^1 представляет собой гидроксил, метил или метокси.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых каждый R^2 представляет собой циано, галоген (например, F или Cl), C_{1-8} алкил (например, метил или этил), C_{1-8} алкокси (например, метокси), C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкил (например, метоксиэтил), галоген- C_{1-8} алкил (например, трифторметил), C(O) C_{1-8} алкил (например, C(O)метил), C(O) C_{3-6} циклоалкил (например, C(O)циклопропил) или 3-15-членное гетероциклическое кольцо (например, оксетан-3-ил).

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых каждый R^2 представляет собой циано, F, Cl, метил, этил, метокси, метоксиэтил, трифторметил, C(O)метил, C(O)циклопропил или оксетан-3-ил.

10 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых каждый R^2 представляет собой циано, F, Cl, метил, этил, метокси, метоксиэтил, трифторметил, C(O)метил, C(O)циклопропил или оксетан-3-ил, и 'n' равно 1 или 2.

15 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых каждый R^3 представляет собой C_{1-8} алкил (например, метил или *трет*-бутил) или галоген- C_{1-8} алкил (например, трифторметил).

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых каждый R^3 представляет собой метил, *трет*-бутил или трифторметил.

20 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых R^3 представляет собой метил, *трет*-бутил или трифторметил, и 'm' равен 1.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых R^4 представляет собой галоген (например, F или Cl).

25 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых R^4 представляет собой F.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых R^4 представляет собой F, и 'p' равно 1.

30 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых один из R^a и R^b представляет собой водород, и другой представляет собой водород или C_{1-8} алкил (например, метил).

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых один из R^a и R^b представляет собой водород, и другой представляет собой водород или метил.

5 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых R^a и R^b представляют собой водород.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых R^a представляет собой водород, и R^b представляет собой C_{1-8} алкил (например, метил).

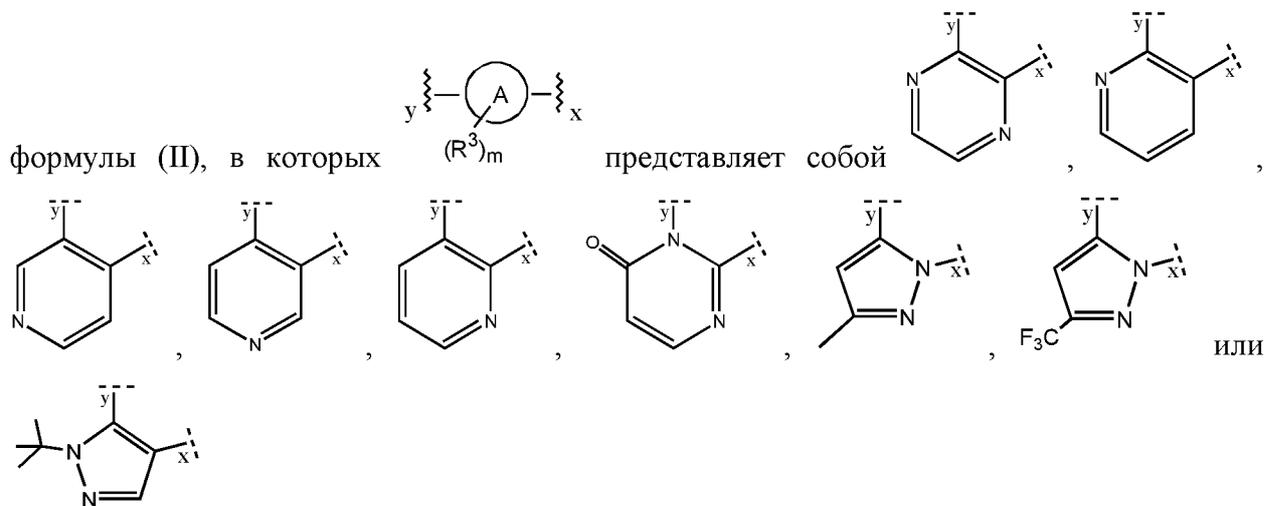
10 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых R^a представляет собой водород, и R^b представляет собой метил.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых R^1 представляет собой метил; R^a представляет собой водород, и R^b представляет собой водород.

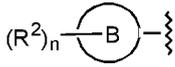
15 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых R^1 представляет собой метокси; R^a представляет собой водород, и R^b представляет собой водород.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых R^1 представляет собой гидроксил; R^a представляет собой водород, и R^b представляет собой метил.

20 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения



Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения

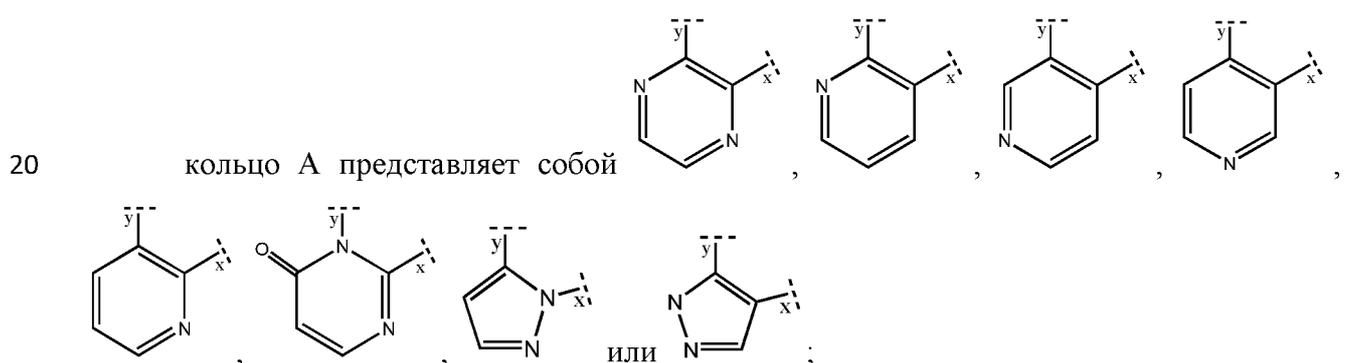
формулы (II), в которых $(R^2)_n$  представляет собой фенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 4-цианофенил, 2,4-дихлорфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 4-хлор-2-фторфенил, 2,4-дифторфенил, 3,4-дифторфенил, 2,4-диметилфенил, 2-этилфенил, 2-фторфенил, 4-фторфенил, 2-фтор-4-метилфенил, 4-фтор-2-метилфенил, 4-метоксифенил, 4-(трифторметил)фенил, *o*-толуил, *n*-толуил, 4-ацетилпиперазин-1-ил, 4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил, 4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, 4-этилпиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил, 4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил, морфолин-4-ил, (2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолин-4-ил, 1-метил-1*H*-пиразол-4-ил, пиридин-4-ил или пиримидин-5-ил.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых 'n' равен 0, 1 или 2.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых 'm' равно 0 или 1.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых 'p' равен 0 или 1.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых



кольцо В представляет собой фенил, 6-оксо-1,6-дигидропиридинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, пиразолил, пиридинил или пиримидинил;

R¹ представляет собой гидроксил, метил или метокси;

25 R² представляет собой циано, F, Cl, метил, этил, метокси, метоксиэтил, трифторметил, C(O)метил, C(O)циклопропил или оксетан-3-ил;

R³ представляет собой метил, *трет*-бутил или трифторметил;

R⁴ представляет собой F;

R^a представляет собой водород;

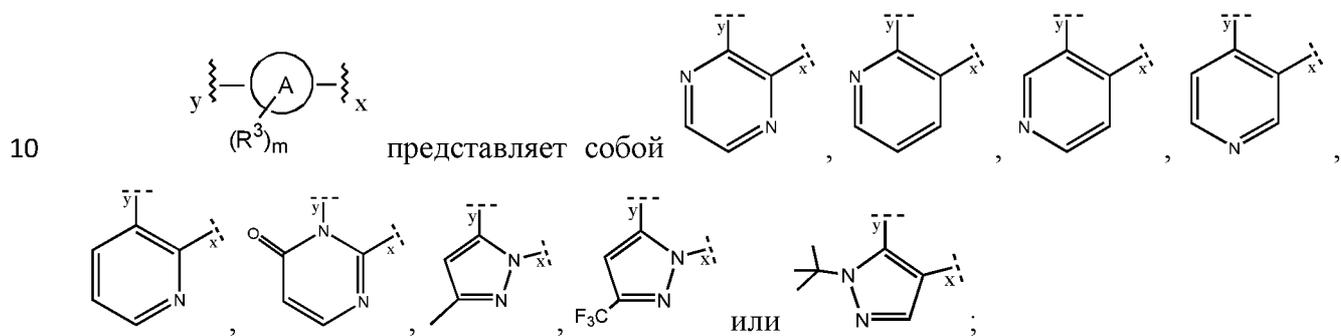
R^b представляет собой водород или метил;

5 'n' равно 0, 1 или 2;

'm' равно 0 или 1; и

'p' равно 0 или 1.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (II), в которых



15 $(R^2)_n$ -B представляет собой фенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 4-цианофенил, 2,4-дихлорфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 4-хлор-2-фторфенил, 2,4-дифторфенил, 3,4-дифторфенил, 2,4-диметилфенил, 2-этилфенил, 2-фторфенил, 4-фторфенил, 2-фтор-4-метилфенил, 4-фтор-2-метилфенил, 4-метоксифенил, 4-(трифторметил)фенил, *о*-толуил, *п*-толуил, 4-ацетилпиперазин-1-ил, 4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил, 4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, 4-этилпиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил, 4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил, морфолин-4-ил, 20 (2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолин-4-ил, 1-метил-1*H*-пиразол-4-ил, пиридин-4-ил или пиримидин-5-ил;

R¹ представляет собой гидроксил, метил или метокси;

R⁴ представляет собой F;

R^a представляет собой водород;

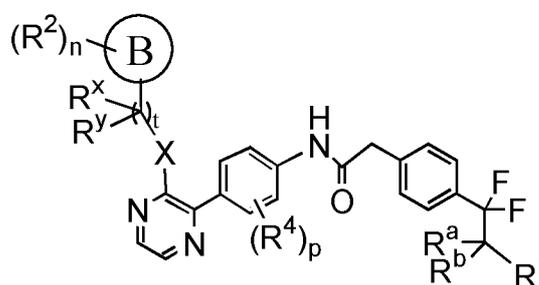
R^b представляет собой водород или метил;

'p' равно 0 или 1.

Согласно одному из вариантов реализации в частности предложены соединения формулы (II), имеющие значение IC_{50} менее 1000 нМ, предпочтительно менее 500 нМ, более предпочтительно менее 100 нМ в отношении активности ROR γ t.

В изобретении также предложено соединение формулы (III), которое представляет собой вариант реализации соединения формулы (I).

Соответственно, в изобретении предложено соединение формулы (III)



10

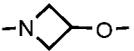
(III)

или его таутомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

где

кольцо В выбрано из C_{3-6} циклоалкила, C_{6-14} арила, 3-15-членного гетероциклила и 5-14-членного гетероарила;

15

X выбран из -O-, -NR^{x1}- и  ;

R^1 выбран из гидроксила, C_{1-8} алкила и C_{1-8} алкокси;

20

в каждом случае R^2 независимо выбран из циано, галогена, гидроксила, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкила, галоген- C_{1-8} алкила, галоген- C_{1-8} алкокси, гидрокси- C_{1-8} алкила, $C(O)C_{1-8}$ алкила, C_{3-6} циклоалкила, $C(O)C_{3-6}$ циклоалкила и 3-15-членного гетероциклического кольца;

в каждом случае R^4 независимо выбран из галогена, циано, C_{1-8} алкила; галоген- C_{1-8} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

каждый из R^a и R^b , которые могут быть одинаковыми или различными, независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

каждый из R^x и R^y , которые могут быть одинаковыми или различными, независимо выбран из водорода, C_{1-8} алкила и гидроксид- C_{1-8} алкила; или R^x и R^y совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо;

R^{x1} выбран из водорода или C_{1-8} алкила;

'n' равно 0, 1, 2 или 3;

'p' равно 0, 1 или 2; и

't' равно 0, 1, 2 или 3.

10 Соединения формулы (III) могут включать один или более вариантов реализации. Следует понимать, что приведенные ниже варианты реализации иллюстрируют настоящее изобретение и не ограничивают формулу изобретения конкретными предложенными вариантами реализации. Также следует понимать, что варианты реализации, определенные в настоящем описании, можно применять независимо или совместно с любым определением, любым другим вариантом реализации, определенным в настоящем описании. Таким образом, в изобретение включены все возможные комбинации и перестановки различных описанных независимо вариантов реализации. Например, в изобретении предложены соединения формулы (III), как определено выше, где X представляет собой O (согласно одному из вариантов реализации, определенных ниже), R^1 представляет собой гидроксил или метил (согласно другому варианту реализации, определенному ниже), и 'n' равно 0, 1 или 2 (согласно еще одному варианту реализации, определенному ниже).

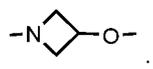
25 Согласно одному из вариантов реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых кольцо B представляет собой C_{3-6} циклоалкил (например, циклогексил), C_{6-14} арил (например, фенил), 3-15-членный гетероцикл (например, пиперазинил) или 5-14-членный гетероарил (например, изоксазолил или тиазолил).

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых кольцо B представляет собой циклогексил, фенил, пиперазинил, изоксазолил или тиазолил.

30 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых X представляет собой O.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых X представляет собой NR^{x1} . В указанном варианте реализации NR^{x1} представляет собой водород или метил.

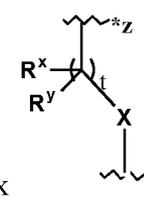
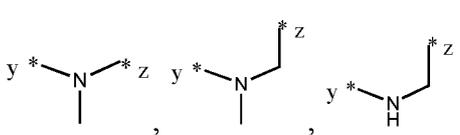
Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения

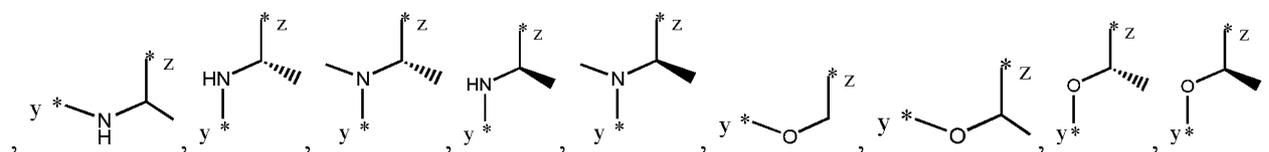
5 формулы (III), в которых X представляет собой -O-, -NH-, -N(CH₃)- или .

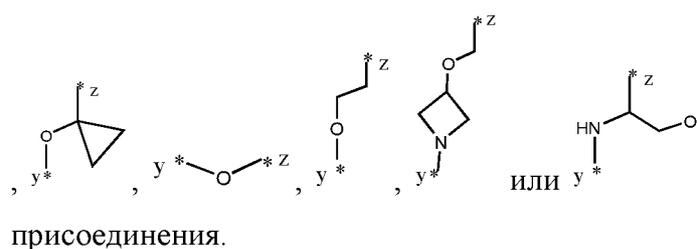
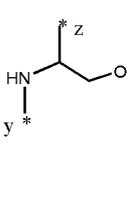
Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых R^x представляет собой водород; R^y представляет собой водород; и t равен 1 или 2.

10 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых R^x представляет собой водород; R^y представляет собой метил или гидроксиметил; или R^x и R^y совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо; и 't' равно 1.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения

формулы (III), в которых  представляет собой 

15 

 или , где y и z представляют собой место присоединения.

20 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых R¹ представляет собой гидроксил или C₁₋₈ алкил (например, метил).

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых R¹ представляет собой гидроксил или метил.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых каждый R^2 представляет собой галоген (например, F или Cl), C_{1-8} алкил (например, метил) или C_{3-6} циклоалкил (например, циклопропил).

5 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых каждый R^2 представляет собой F, Cl, метил или циклопропил.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых каждый R^2 представляет собой F, Cl, метил или циклопропил, и 'n' равно 1 или 2.

10 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых R^4 представляет собой галоген (например, F или Cl).

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых R^4 представляет собой F.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых R^4 представляет собой F, и 'p' равно 1.

15 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых один из R^a и R^b представляет собой водород, и другой представляет собой водород или C_{1-8} алкил (например, метил).

20 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых один из R^a и R^b представляет собой водород, и другой представляет собой водород или метил.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых R^a и R^b представляют собой водород.

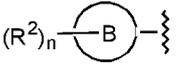
25 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых R^a представляет собой водород, и R^b представляет собой C_{1-8} алкил (например, метил).

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых R^a представляет собой водород, и R^b представляет собой метил.

30 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых R^1 представляет собой метил; R^a представляет собой водород, и R^b представляет собой водород.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых R^1 представляет собой метокси, R^a представляет собой водород, и R^b представляет собой водород.

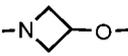
5 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых R^1 представляет собой гидроксил, R^a представляет собой водород, и R^b представляет собой метил.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых $(R^2)_n$  представляет собой циклогексил, фенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-циклопропилфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 2-хлор-10 4-метилфенил, 2,4-диметилфенил, 4-фтор-2-метилфенил, 3,5-диметилизоксазол-4-ил или 4-метилтиазол-5-ил.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых 'n' равен 0, 1 или 2.

15 Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых

кольцо В представляет собой циклогексил, фенил, пиперазинил, изоксазолил или тиазолил;

X представляет собой -O-, -NH-, -N(CH₃)- или .

R^1 представляет собой гидроксил, метил или метокси;

20 R^2 представляет собой F, Cl, метил или циклопропил;

R^4 представляет собой F;

R^a представляет собой водород; R^b представляет собой водород или метил;

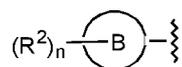
R^x представляет собой водород; R^y представляет собой водород, метил или гидроксиметил; или R^x и R^y , взятые вместе, образуют циклопропильное кольцо;

25 'n' равно 0, 1 или 2;

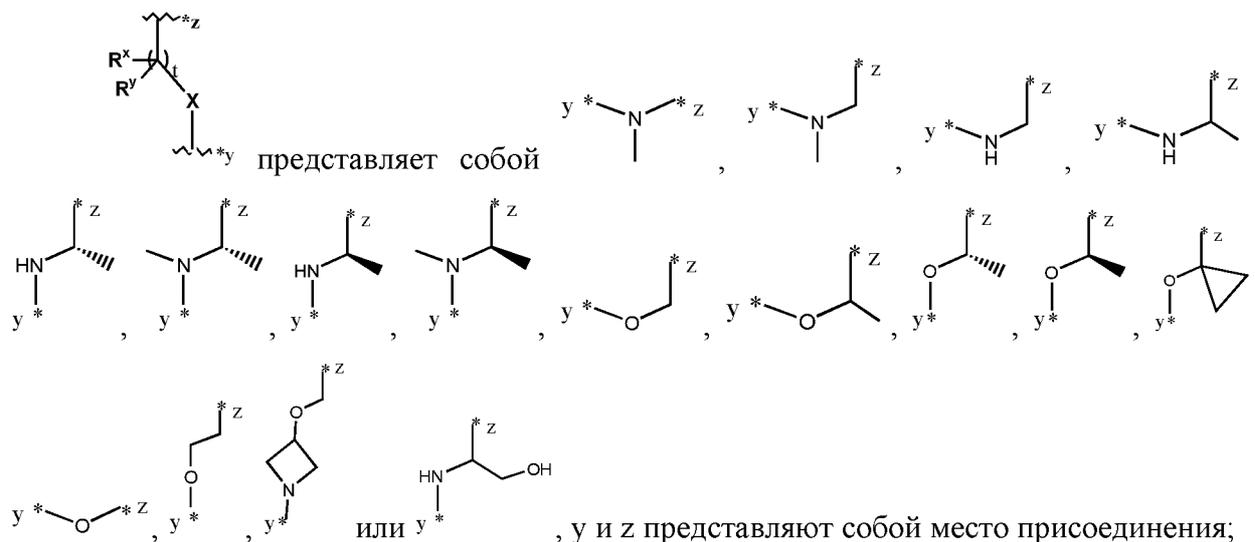
'p' равно 0 или 1; и

't' равно 0, 1 или 2.

Согласно другому варианту реализации в частности предложены соединения формулы (III), в которых



представляет собой циклогексил, фенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-циклопропилфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 2-хлор-4-метилфенил, 2,4-диметилфенил, 4-фтор-2-метилфенил, 3,5-диметилизоксазол-4-ил или 4-метилтиазол-5-ил;



R^1 представляет собой гидроксил, метил или метокси;

10 R^4 представляет собой F;

R^a представляет собой водород;

R^b представляет собой водород или метил; и

'p' равно 0 или 1.

Согласно одному из вариантов реализации в частности предложены соединения формулы (III), имеющие значение IC_{50} менее 1000 нМ, предпочтительно менее 500 нМ, более предпочтительно менее 100 нМ в отношении активности ROR γ t.

Соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, приведенные в примерах 1-99. Следует понимать, что структуры, отвечающие формулам (I), (II) и (III), включают все геометрические изомеры, стереоизомеры, энантиомеры и диастереомеры, N-оксиды и фармацевтически приемлемые соли, которые могут быть предложены на основании химической структуры видов, описанных в настоящем изобретении.

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем изобретении, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (такое как фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель). Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем изобретении. Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть связаны с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом (таким как носитель или разбавитель), разбавлены носителем или заключены внутри носителя, который может иметь форму таблетки, капсулы, саше, бумажного пакета или другого контейнера.

Соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению подходят для ингибирования активности ROR γ t. Таким образом, в настоящем изобретении дополнительно предложен способ ингибирования ROR γ t у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту одного или более соединений, описанных в настоящем изобретении, в количестве, которое является эффективным для ингибирования указанного рецептора.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, нарушения или состояния, модулируемого ROR γ t, такого как аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, боль и рак, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения согласно любому из вариантов реализации, описанных в настоящем изобретении.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, нарушения или состояния, модулируемого ROR γ t, такого как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), астма, кашель, боль, воспалительная боль, хроническая боль, острая боль, артрит, остеоартрит, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, колит, язвенный колит и воспалительная болезнь кишечника, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения согласно любому из вариантов реализации, описанных в настоящем изобретении.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

30 Определения

Термины "галоген" или "галоген-" обозначают фтор (фтор-), хлор (хлор-), бром (бром-) или йод (йод-).

Термин "алкил" относится к радикалу с углеводородной цепью, содержащему исключительно атомы углерода и водорода в остове, не содержащему ненасыщенных участков, содержащему от одного до восьми атомов углерода (т.е. C₁₋₈ алкил), который присоединен к остатку молекулы простой связью, включая, но не ограничиваясь ими, такие группы как метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил и 1,1-диметилэтил (трет-бутил). Термин "C₁₋₈ алкил" относится к алкильной цепи, содержащей от 1 до 8 атомов углерода. Термин "C₁₋₄ алкил" относится к алкильной цепи, содержащей от 1 до 4 атомов углерода. Если не указано или не описано иное, все алкильные группы, описанные или заявленные в настоящем описании, могут быть линейными или разветвленными.

Термин "алкокси" обозначает алкильную группу, присоединенную через атом кислорода к остатку молекулы (например, C₁₋₈ алкокси). Типовыми примерами указанных групп являются -OCH₃ и -OC₂H₅. Если не указано или не описано иное, все алкоксигруппы, описанные или заявленные в настоящем описании, могут быть линейными или разветвленными.

Термин "галогеналкил" относится по меньшей мере к одной галогеновой группе (выбранной из F, Cl, Br или I), присоединенной к алкильной группе, такой как определено выше (т.е. галоген-C₁₋₈ алкил). Примеры указанных галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются ими, трифторметильную, дифторметильную и фторметильную группы. Термин "галоген-C₁₋₈ алкил" относится по меньшей мере к одной галогеновой группе, присоединенной к алкильной цепи, содержащей от 1 до 8 атомов углерода. Если не указано или не описано иное, все галогеналкильные группы, описанные в настоящем изобретении, могут быть линейными или разветвленными.

Термин "галогеналкокси" относится к алкоксигруппе, замещенной одним или более атомами галогенов (т.е. галоген-C₁₋₈ алкокси). Примеры "галогеналкокси" включают, но не ограничиваются ими, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, пентафторэтокси, пентахлорэтокси, хлорметокси, дихлорметокси, трихлорметокси и 1-бромэтокси. Если не указано или не описано иное, все галогеналкоксигруппы, описанные в настоящем изобретении, могут быть линейными или разветвленными.

Термин "гидрокси-C₁₋₈ алкил" относится к C₁₋₈ алкильной группе, такой как определено выше, где от одного до трех атомов водорода при различных атомах углерода заменены на гидроксильные группы (т.е. гидрокси-C₁₋₄ алкил). Примеры гидрокси-C₁₋₈ алкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, -CH₂OH и -C₂H₄OH.

Термин “С₁₋₈-алкокси-С₁₋₈ алкил” относится к С₁₋₈ алкильной группе, такой как определено выше, где от одного до трех атомов водорода при различных атомах углерода заменены на алкоксигруппы, как определено выше. Примеры С₁₋₈ алкокси-С₁₋₈ алкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, -СН₂ОСН₃ и -С₂Н₄ОСН₃.

5 Термин "циклоалкил" обозначает неароматическую моно- или полициклическую систему колец, содержащую от 3 до примерно 12 атомов углерода (т.е. С₃₋₁₂ циклоалкил). Примеры моноциклических циклоалкилов включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Примеры полициклических циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, пергидронафтильные, адамантильные и норборнильные группы, мостиковые циклические группы или спиробициклические группы, например, спиро(4,4)нон-2-ил. Термин “С₃₋₆ циклоалкил”
10 относится к циклическому кольцу, содержащему от 3 до 6 атомов углерода. Примеры “С₃₋₆ циклоалкилов” включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

15 Термин "циклоалкилалкил" относится к радикалу, содержащему циклическое кольцо, содержащему от 3 до примерно 6 атомов углерода, напрямую присоединенному к алкильной группе (например, С₃₋₆ циклоалкил-С₁₋₈ алкил). Циклоалкилалкильная группа может быть присоединена к основной структуре через любой атом углерода в алкильной группе с образованием стабильной структуры. Неограничивающие примеры указанных
20 групп включают циклопропилметил, циклобутилэтил и циклопентилэтил.

Термин "арил" относится к ароматическому радикалу, содержащему от 6 до 14 атомов углерода (т.е. к С₆₋₁₄ арилу), включая моноциклические, бициклические и трициклические ароматические системы, такие как фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил и бифенил.

25 Термин "гетероциклическое кольцо" или "гетероциклил", если не указано иное, относится к радикалу в виде незамещенного неароматического 3-15-членного кольца (т.е. к 3-15-членному гетероциклилу) который состоит из атомов углерода и содержит от одного до пяти гетероатомов, выбранных из азота, фосфора, кислорода и серы. Гетероциклический кольцевой радикал может представлять собой моно-, би- или трициклическую систему
30 колец, которая может включать конденсированные, мостиковые или спиро-системы колец, и атомы азота, фосфора, углерода, кислорода или серы в гетероциклическом кольцевом радикале могут быть необязательно окислены до различных степеней окисления. Кроме того, атом азота может быть необязательно четвертичным; также, если в определении

отсутствуют иные ограничения, гетероциклическое кольцо или гетероциклил могут необязательно содержать одну или более олефиновых связей. Примеры указанных гетероциклических кольцевых радикалов включают, но не ограничиваются ими, азепинил, азетидинил, бензодиоксилил, бензодиоксанил, хроманил, диоксоланил, диоксафосфоланил, 5 декагидроизохинолил, инданил, индолинил, изоиндолинил, изохроманил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, оксазолинил, оксазолидинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил, оксагидроиндолил, октагидроизоиндолил, пергидроазепинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиперидинил, фенотиазинил, феноксазинил, 10 хинуклидинил, тетрагидроизохинолил, тетрагидрофурил или тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тиазолинил, тиазолидинил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид и тиаморфолинилсульфон. Гетероциклический кольцевой радикал может быть присоединен к основной структуре через любой гетероатом или атома углерода с образованием стабильной структуры. Если не указано или не описано иное, все 15 гетероциклильные группы, описанные или заявленные в настоящем описании, могут быть замещенными или незамещенными.

Термин "гетероарил", если конкретно не указано иное, относится к 5-14-членному ароматическому гетероциклическому кольцевому радикалу, содержащему один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S (т.е. к 5-14-членному гетероарилу). 20 Гетероарильная группа может представлять собой моно-, би- или трициклическую систему колец. Гетероарильный кольцевой радикал может быть присоединен к основной структуре через любой гетероатом или атома углерода с образованием стабильной структуры. Примеры указанных гетероарильных кольцевых радикалов включают, но не ограничиваются ими, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, фурил, индолил, изоиндолил, 25 пирролил, триазолил, триазилил, тетразолил, тиенил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пиразолил, бензофуранил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиенил, бензопиранил, карбазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, циннолинил, нафтиридинил, птеридинил, пуринил, хиноксалинил, хинолил, изохинолил, тиадиазолил, индолизинил, акридинил, 30 феназинил и фталазинил.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" включает соли, полученные из фармацевтически приемлемых оснований или кислот, включая неорганические или органические основания и неорганические или органические кислоты. Примеры указанных солей включают, но не ограничиваются ими, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат,

бисульфат, битартрат, борат, бромид, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, нафзилат, нитрат, аммонийную соль *N*-метилглюкамина, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат, дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат. Примеры солей, полученных из неорганических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа (III), железа (II), лития, магния, марганца (III), марганца (II), калия, натрия и цинка.

Термин "лечение" или "способ лечения" заболевания, нарушения или состояния включает: (а) предотвращение или отсрочку возникновения клинических симптомов заболевания, нарушения или состояния, развивающихся у субъекта, который может быть поражен или предрасположен к возникновению заболевания, расстройства или патологического состояния, но еще не испытывает или не проявляет клинических или субклинических симптомов заболевания, нарушения или состояния; (b) подавление заболевания, расстройства или состояния, т.е. остановку или снижение развития заболевания или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома; или (с) облегчение заболевания, т.е. обеспечение регрессии заболевания, нарушения или состояния или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов.

Термин "субъект" включает млекопитающих (в частности человека и других животных, таких как домашние животные (например, домашние питомцы, включая кошек и собак) и не одомашненные животные (такие как дикие животные)).

"Терапевтически эффективное количество" обозначает количество соединения, которое при введении субъекту для лечения заболевания, нарушения или состояния, является достаточным для осуществления указанного лечения. "Терапевтически эффективное количество" может быть различным в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести и возраста, массы тела, состояния здоровья и восприимчивости субъекта, подвергающегося лечению.

Соединения формулы (I), (II) или (III) могут содержать асимметрические или хиральные центры и, таким образом, существовать в различных стереоизомерных формах.

Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений формулы (I), (II) или (III), а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения. Кроме того, в настоящее изобретение включены все геометрические и позиционные изомеры. Диастереомерные смеси можно разделять на индивидуальные диастереомеры на основании различий в их физико-химических свойствах способами, хорошо известными 5 специалистам в данной области техники, такими как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделять путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь при помощи взаимодействия с соответствующим оптически активным соединением (например, с хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, путем гидролиза) индивидуальных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также можно разделять с применением колонки для хиральной ВЭЖХ. Хиральные центры согласно настоящему изобретению могут иметь S- или R-конфигурацию в соответствии с определением ИЮПАК 10 1974.

Фармацевтические композиции

Соединения согласно настоящему изобретению обычно вводят в форме фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция, описанная в настоящем изобретении, содержит одно или более соединений, описанных в настоящем изобретении, 20 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Как правило, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества одобрены регулирующими органами или считаются, в целом, безопасными для применения у человека или животных. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, носители, разбавители, скользящие добавки и смазывающие вещества, консерванты, буферные агенты, хелатообразующие агенты, полимеры, 25 гелеобразующие агенты, загустители, растворители и т.п.

Примеры подходящих носителей включают, но не ограничиваются ими, воду, солевые растворы, спирты, полиэтиленгликоли, арахисовое масло, оливковое масло, желатин, лактозу, высокосортный гипс, сахарозу, декстрин, карбонат магния, сахар, 30 амилозу, стеарат магния, тальк, желатин, агар, пектин, аравийскую камедь, стеариновую кислоту, простые низшие алкиловые эфиры целлюлозы, кремниевую кислоту, жирные кислоты, амины жирных кислот, моноглицериды и диглицериды жирных кислот, сложные эфиры жирных кислот и полиоксиэтилен.

5 Фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, также могут содержать один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных агентов, увлажнителей, суспендирующих агентов, консервантов, буферов, подсластителей, вкусоароматических добавок, красителей или любую комбинацию вышеперечисленных веществ.

10 Введение соединений согласно настоящему изобретению в чистой форме или в форме подходящей фармацевтической композиции можно проводить при помощи любого способа введения, такого как пероральный или парентеральный. Способ введения может представлять собой любой способ, который обеспечивает эффективный перенос активного соединения согласно настоящей патентной заявке в соответствующее или требуемое место действия.

Способы лечения

15 Соединения согласно настоящему изобретению являются особенно эффективными, так как они ингибируют активность ретиноид-родственного орфанного рецептора гамма, в частности ретиноид-родственного орфанного рецептора гамма t ($ROR\gamma t$), т.е. они предотвращают, ингибируют или подавляют действие $ROR\gamma t$ и/или могут обеспечивать действие, модулирующее $ROR\gamma t$. Соединения согласно настоящему изобретению, таким образом, подходят для лечения тех состояний, при которых ингибирование активности ROR гамма и в частности $ROR\gamma t$ вызывает благоприятные эффекты.

20 Соединения согласно настоящей патентной заявке являются модуляторами $ROR\gamma t$ и могут подходить для лечения заболеваний или нарушений, опосредованных $ROR\gamma t$. Соответственно, соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут подходить для лечения воспалительных, метаболических и аутоиммунных заболеваний, опосредованных $ROR\gamma t$.

25 Специалистам в данной области техники будет понятно, что термин "аутоиммунные заболевания" относится к состоянию, которое возникает, если иммунная система ошибочно атакует и разрушает здоровые ткани организма. Аутоиммунное нарушение может возникать в результате разрушения одного или более типов тканей организма, аномального роста органа и изменений функции органа. Аутоиммунное нарушение может поражать
30 один или более органов или типов тканей, включая, но не ограничиваясь ими, кровеносные сосуды, соединительные ткани, эндокринные железы, такие как щитовидная или поджелудочная железа, суставы, мышцы, красные кровяные тельца и кожу. Примеры аутоиммунных (или связанных с аутоиммунными заболеваниями) нарушений включают

5 рассеянный склероз, артрит, ревматоидный артрит, псориаз, болезнь Крона, нарушения
желудочно-кишечного тракта, воспалительную болезнь кишечника, синдром
раздраженного кишечника, колит, язвенный колит, синдром Шегрена, атопический
дерматит, неврит зрительного нерва, респираторное нарушение, хроническую
10 обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), астму, диабет I типа, нейромиелит зрительного
нерва, тяжелую миастению, увеит, синдром Гийена-Барре, псориатический артрит, болезнь
Грейвса, аллергию, остеоартрит, болезнь Кавасаки, слизистый лейшманиоз, тиреоидит
Хашимото, пернициозную анемию, болезнь Аддисона, системную красную волчанку,
дерматомиозит, синдром Шегрена, красную волчанку, тяжелую миастению, реактивный
15 артрит, спру-целиакию (глютензависимую энтеропатию), болезнь Грейвса, тимопоз и
волчанку.

Соединения согласно настоящей патентной заявке также можно применять для
лечения воспаления. Специалистам в данной области техники будет понятно, что термин
"воспаление" включает любое состояние, характеризующееся локализованным или
15 системным защитным ответом, который может быть вызван физической травмой,
инфекцией, хроническими заболеваниями и/или химическими и/или физиологическими
реакциями на внешние стимулы (например, как часть аллергического ответа). Любой из
указанных ответов, который может служить для уничтожения, разбавления или изоляции
повреждающего агента и поврежденной ткани, может проявляться, например, в виде жара,
20 отека, боли, покраснения, расширения кровеносных сосудов и/или усиления кровотока,
побеления пораженного участка.

Также следует понимать, что термин "воспаление" включает любое воспалительное
заболевание, нарушение или состояние, как таковое, любое состояние, с которым связан
компонент воспаления, и/или любое состояние, характеризующееся воспалением в качестве
25 симптома, включая помимо прочего острое, хроническое, язвенное, специфическое,
аллергическое воспаление, инфекцию, вызванную патогенами, иммунные реакции,
вызванные повышенной чувствительностью, попадание инородных тел, физическое
повреждение и некротическое воспаление и другие формы воспаления, известные
специалистам в данной области техники. Таким образом, термин также включает для задач
30 настоящей патентной заявки воспалительную боль, генерализованную боль и/или жар.

Соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения
артрита, включая, но не ограничиваясь ими, ревматоидный артрит, остеоартрит,
псориатический артрит, септический артрит, спондилоартропатии, подагрический артрит,

системную красную волчанку и юношеский артрит, коллаген-индуцированный артрит (КИА) и другие артритные состояния.

Соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения респираторных нарушений, включая, но не ограничиваясь ими, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), астму, спазмы бронхов и кашель.

Другие респираторные нарушения включают, но не ограничиваются ими, бронхит, бронхолит, бронхоэктаз, острый назофарингит, острый и хронический синусит, гайморит, фарингит, тонзиллит, ларингит, трахеит, эпиглоттит, круп, хроническое заболевание миндалин и аденоидов, гипертрофию миндалин и аденоидов, паратонзиллярный абсцесс, ринит, абсцесс или язву в носу, пневмонию, вирусную и бактериальную пневмонию, бронхопневмонию, грипп, экзогенный аллергический альвеолит, пневмокониоз шахтеров, асбестоз, пневмокониоз, пневмопатию, респираторные состояния, вызванные химическими парами, парами и другими внешними агентами, эмфизему, плеврит, пневмоторакс, абсцесс легкого и средостения, застой и гипостаз легких, поствоспалительный фиброз легких, иные альвеолярные и парието-альвеолярные пневмопатии, идиопатический фиброзирующий альвеолит, синдром Хаммена-Рича, ОРДС, острую дыхательную недостаточность и медиастинит.

Соединения согласно настоящему изобретению также можно применять для лечения болевых состояний. Боль может представлять собой острую или хроническую боль. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения, например, воспалительной боли, артритной боли, невропатической боли, послеоперационной боли, боли после хирургии, боли внутренних органов, зубной боли, предменструальной боли, центральной боли, боли при раке, боли, вызванной ожогами, мигрени или кластерных головных болей, повреждения нерва, неврита, невралгии, отравления, ишемического повреждения, интерстициального цистита, вирусной, паразитарной или бактериальной инфекции, посттравматического повреждения или боли, связанной с синдромом раздраженного кишечника.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения нарушения желудочно-кишечного тракта, включая, но не ограничиваясь ими, синдром раздраженного кишечника, воспалительную болезнь кишечника, колит, язвенный колит, печеночные колики и другие нарушения желчи, почечные колики, СРК с преобладанием диареи и боль, связанную с вздутием желудочно-кишечного тракта.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения рака и боли, связанной с раком. Указанные раковые заболевания включают, например, множественную миелому и заболевание кости, связанное с множественной миеломой, меланому, медуллобластому, острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), плоскоклеточную карциному головы и шеи, печеночноклеточную карциному, рак желудка, карциному мочевого пузыря и рак толстой кишки.

Соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения заболевания, нарушения, синдрома или состояния, выбранного из хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), астмы, кашля, боли, воспалительной боли, хронической боли, острой боли, артрита, остеоартрита, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, колита, язвенного колита и воспалительной болезни кишечника.

Любые способы лечения, описанные в настоящем изобретении, включают введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту (в частности человеку), нуждающемуся в этом.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединений, описанных в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, опосредованных ROR γ t.

Соединения согласно настоящему изобретению являются эффективными в отношении терапевтического и/или профилактического лечения вышеуказанных состояний. Для упомянутого выше терапевтического применения вводимая доза может быть различной в зависимости от применяемого соединения, способа введения, требуемого лечения и нарушения.

Дневная дозировка вводимого соединения согласно настоящему изобретению может находиться в диапазоне от примерно 0,05 мг/кг до примерно 100 мг/кг.

Общие способы получения

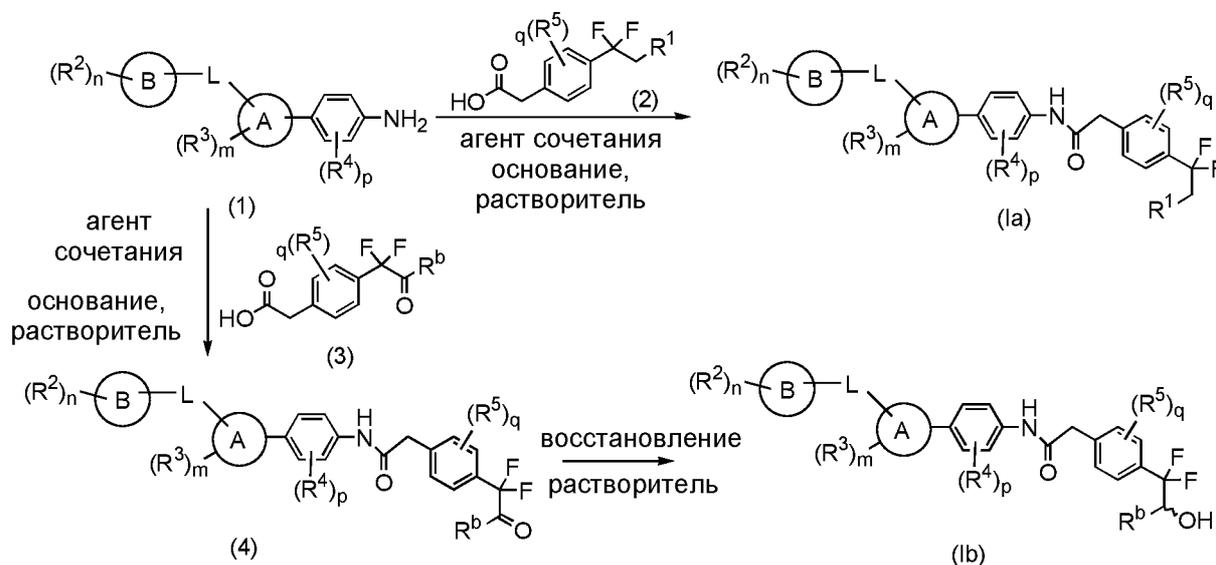
Соединения, описанные в настоящем изобретении, включая соединения общей формулы (Ia), (Ib) и (II), промежуточные соединения и конкретные соединения, приведенные в примерах, получали способами синтеза, такими как изображено на схемах 1-14. Кроме того, следует понимать, что если на следующих схемах указаны конкретные кислоты, основания, реагенты, агенты сочетания, растворители и т.д., то можно применять и другие подходящие кислоты, основания, реагенты, агенты сочетания, растворители и т.д., которые включены в объем настоящего изобретения. Модификации реакционных условий,

например, температуры, продолжительности взаимодействия или их комбинации, рассматривают как часть настоящего изобретения. Соединения, полученные с применением общих реакционных последовательностей, могут иметь недостаточную чистоту. Указанные соединения можно очищать при помощи любых способов очистки органических соединений, известных специалистам в данной области техники, например, путем кристаллизации или хроматографии на колонке с силикагелем или оксидом алюминия с применением различных растворителей с подходящими отношениями. Все возможные геометрические изомеры и стереоизомеры рассматривают в рамках объема настоящего изобретения.

10 Исходные вещества, применяемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными или были получены способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, описанными в настоящем изобретении. В целом, промежуточные соединения и соединения согласно настоящему изобретению можно получать в соответствии с последующими реакционными схемами. В некоторых случаях
15 конечный продукт можно дополнительно модифицировать, например, путем изменения заместителей. Указанные изменения могут включать, но не ограничиваются ими, восстановление, окисление, алкилирование, ацилирование, гидролиз и отщепление защитных групп и т.д. способами, известными в области органического синтеза.

Общий подход для получения соединений формулы (Ia) и (Ib) (где кольцо A и кольцо B, L, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^b, 'n', 'm', 'p' и 'q' такие, как определено в общем описании)
20 изображен на схеме синтеза 1.

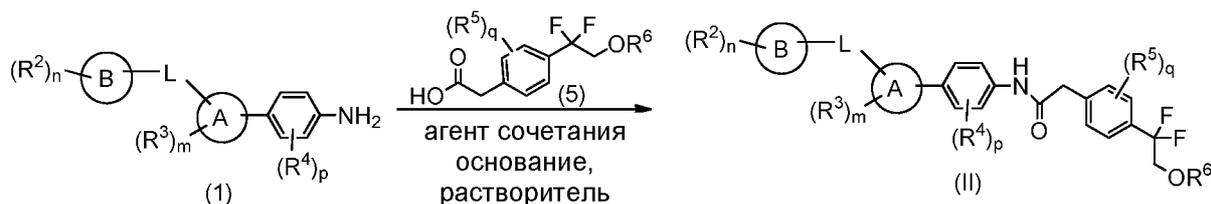
Схема синтеза 1



Сочетание аминного соединения формулы (1) с карбоновой кислотой формулы (2) в присутствии подходящего(-их) агента(-ов) сочетания и основания приводит к получению соединения формулы (Ia). Подходящий(-е) агент(-ы) сочетания, применяемый(-е) в реакции, может(могут) представлять собой 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI), ангидрид пропилфосфоновой кислоты (ТЗР), *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид (DCC) или гексафторфосфат 3-оксида 1-[бис(диметиламино)метиле]н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния (НАТУ). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой Et₃N, DIPEA, пиридин или DMAP. Реакцию сочетания можно проводить в подходящем растворителе или в смеси растворителей. Подходящий растворитель может быть выбран из CH₂Cl₂, CHCl₃, ДМФ и ТГФ или их комбинации. В качестве альтернативы сочетание аминного соединения формулы (1) с карбоновой кислотой формулы (3) в присутствии подходящего(-их) агента(-ов) сочетания и подходящего основания приводит к получению амида соединения формулы (4). Восстановление кетонной группы в соединении формулы (4) с применением подходящего восстановителя в подходящем растворителе приводит к получению соответствующего рацемата гидроксилсодержащего соединения формулы (Ib). Подходящий восстановитель, применяемый в реакции, может представлять собой боргидрид натрия, и подходящий растворитель может представлять собой метанол или ТГФ или их комбинацию.

Общий подход для получения соединений общей формулы (II) (где кольцо А, кольцо В, L, R², R³, R⁴, R⁵, 'n', 'm', 'q' и 'p' такие, как определено в общем описании, и R⁶ представляет собой C₁₋₈ алкил) изображен на схеме синтеза 2.

Схема синтеза 2

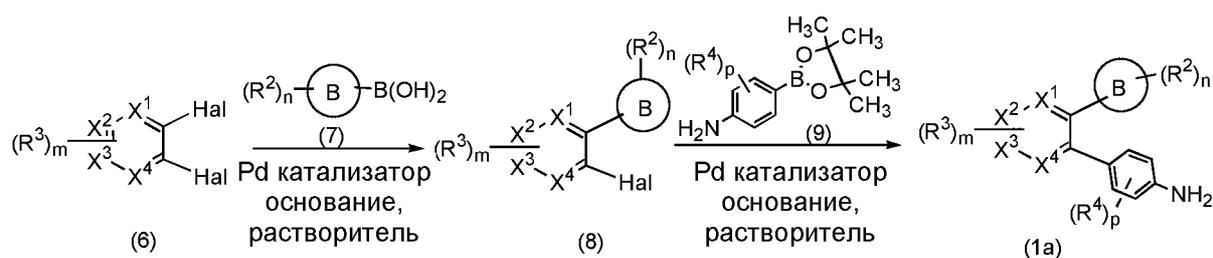


Сочетание аминного соединения формулы (1) с карбоновой кислотой формулы (5) в присутствии подходящего(-их) агента(-ов) сочетания и основания приводит к получению соединения формулы (II). Подходящий агент сочетания, применяемый в реакции, может представлять собой ангидрид пропилфосфоновой кислоты (ТЗР) или НАТУ. Подходящее применяемое основание может представлять DIPEA, пиридин или DMAP. Реакцию сочетания можно проводить в подходящем растворителе или в смеси растворителей.

Подходящий растворитель может быть выбран из CHCl_3 , ДМФ, CH_2Cl_2 и ТГФ или их комбинации.

Общий подход для получения соединения формулы (1a) (где кольцо В, R^2 , R^3 , R^4 , 'm', 'n' и 'p' такие, как определено в общем описании, и любой(-ые) один или два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет(-ют) собой N, и другие представляют собой CH) изображен на схеме синтеза 3.

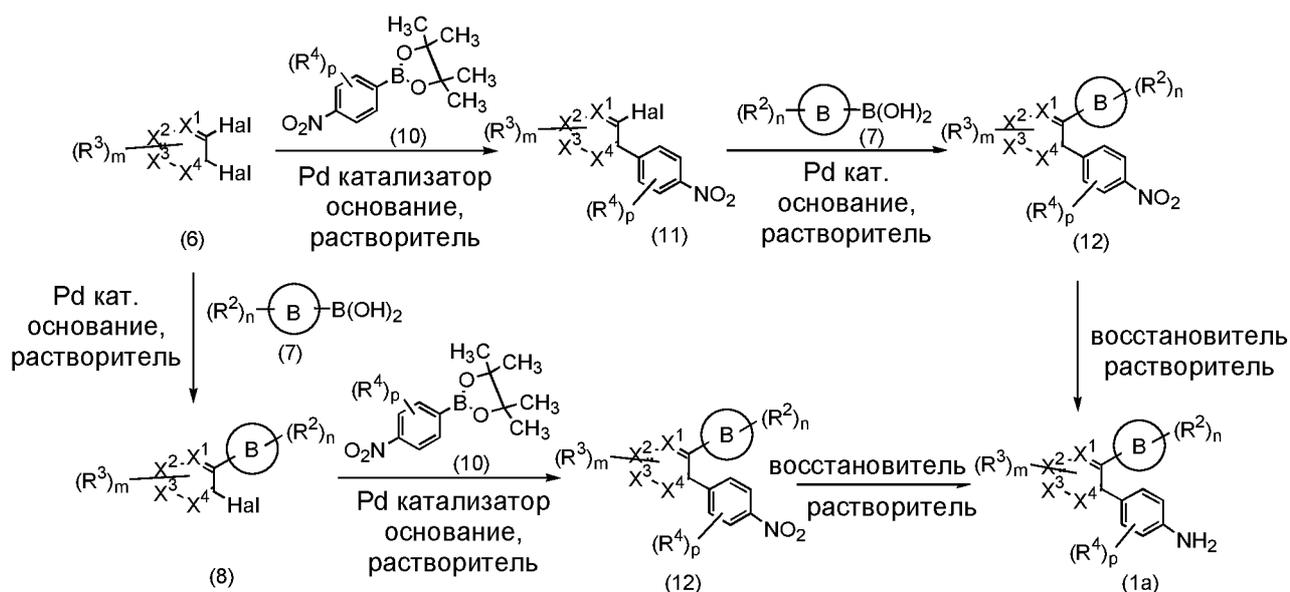
Схема синтеза 3



Взаимодействие подходящего замещенного дигалогенсодержащего соединения формулы (6) (где Hal представляет собой галоген) с замещенной бороновой кислотой формулы (7) с применением палладиевого катализатора в присутствии подходящего основания в подходящем растворителе приводит к получению соединения формулы (8). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой карбонат натрия, карбонат калия или карбонат цезия. Подходящий растворитель, применяемый в реакции, может быть независимо выбран из ТГФ, ДМСО, воды и CH_2Cl_2 или их комбинации. Взаимодействие соединения формулы (8) с подходящим замещенным сложным пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты формулы (9) с применением палладиевого катализатора в присутствии подходящего основания приводит к получению замещенного анилинового соединения формулы (1a). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой Na_2CO_3 , K_2CO_3 , DIPEA, пиридин или DMAP. Взаимодействие можно проводить в подходящем растворителе или в смеси растворителей. Подходящий растворитель может быть выбран из 1,4-диоксана, ДМСО, воды, ДМФ и ТГФ или их комбинации.

Другой подход для получения соединения формулы (1a) (где кольцо В, R^2 , R^3 , R^4 , 'm', 'n' и 'p' такие, как определено в общем описании, и любой(-ые) один или два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет(-ют) собой N, и другие представляют собой CH) изображен на схеме синтеза 4.

Схема синтеза 4

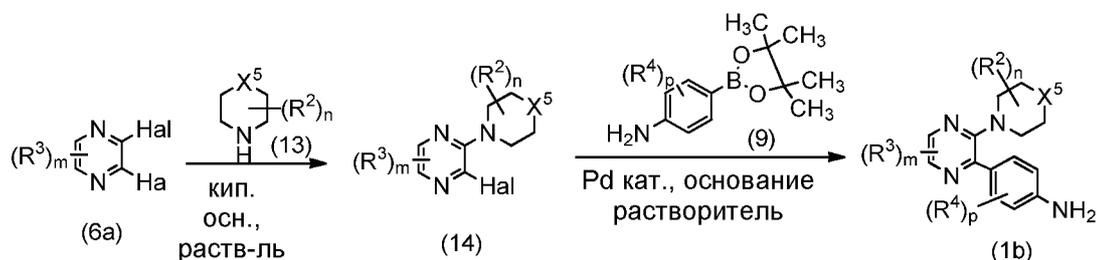


Взаимодействие подходящего замещенного дигалогенсодержащего соединения формулы (6) (где Hal представляет собой галоген) с подходящим замещенным сложным пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты формулы (10) с применением палладиевого катализатора в присутствии подходящего основания в подходящем растворителе приводит к получению соединения формулы (11). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой карбонат натрия, карбонат калия или карбонат цезия. Растворитель может быть выбран из ДМСО, ДМФ, воды или их смеси.

Взаимодействие нитросодержащего соединения формулы (11) с замещенной бороновой кислотой формулы (7) с применением палладиевого катализатора в присутствии подходящего основания в подходящем растворителе приводит к получению соединения формулы (12). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой карбонат натрия. Подходящий растворитель может быть выбран из ДМСО, воды, ДМФ и ТГФ или их комбинации. В качестве альтернативы взаимодействие замещенного дигалогенсодержащего соединения формулы (6) с замещенной бороновой кислотой формулы (7) с применением палладиевого катализатора в присутствии подходящего основания в подходящем растворителе приводит к получению соединения общей формулы (8), из которого при взаимодействии со сложным пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты формулы (10) с применением палладиевого катализатора в присутствии подходящего основания в подходящем растворителе образуется соединение формулы (12) в тех же реакционных условиях, что указаны выше. Восстановление нитрогруппы в соединении формулы (12) с применением порошка железа в присутствии водной уксусной кислоты или хлорида аммония приводит к получению соответствующего аминного соединения формулы (1a). Растворитель, применяемый в реакции, может быть выбран из этанола, воды, ДМФ, ДМСО или их смеси.

Общий подход для получения соединения формулы (1b) (где R^2 , R^3 , R^4 , 'm', 'n' и 'p' такие, как определено в общем описании, и X^5 представляет собой C, N или O) изображен на схеме синтеза 5.

Схема синтеза 5



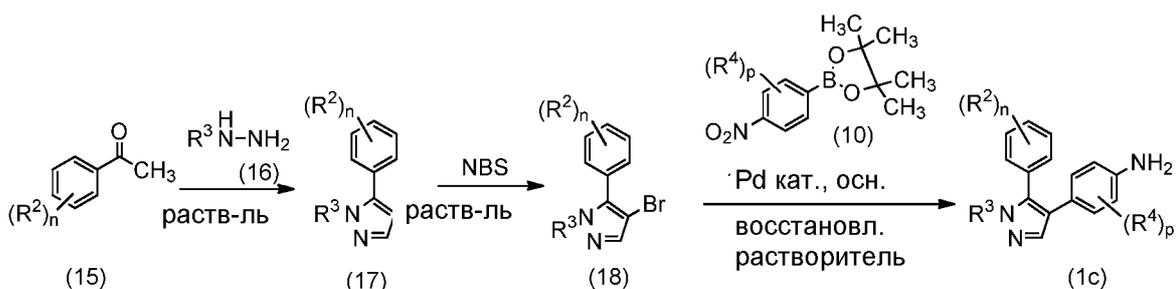
5

Взаимодействие подходящего замещенного дигалогенсодержащего соединения формулы (6a) (где Hal представляет собой галоген) с гетероалициклическим соединением формулы (13) в присутствии основания в подходящем растворителе приводит к получению соединения формулы (14). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой карбонат калия, карбонат натрия или фторид цезия. Взаимодействие можно проводить в подходящем растворителе или в смеси растворителей. Подходящий растворитель может быть выбран из CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, ДМФ и ТГФ или их комбинации. Из соединения формулы (14) при взаимодействии с подходящим замещенным сложным пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты формулы (9) с применением палладиевого катализатора в присутствии подходящего основания образуется анилиновое соединение формулы (1b). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой карбонат калия, карбонат натрия, триэтиламин или DIPEA. Взаимодействие можно проводить в подходящем растворителе или в смеси растворителей. Подходящий растворитель может быть выбран из CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, ДМФ, ацетонитрила или ТГФ или их комбинации.

20

Общий подход для получения соединения формулы (1c) (где R^2 , R^3 , R^4 , 'n' и 'p' такие, как определено в общем описании) изображен на схеме синтеза 6.

Схема синтеза 6



Конденсация подходящего замещенного ацетофенонового соединения формулы (15) с производным гидразина (16) в подходящем растворителе приводит к получению связанного с пиразолом замещенного фенилового соединения формулы (17).

5 Взаимодействие можно проводить в подходящем растворителе или в смеси растворителей. Подходящий растворитель может быть выбран из этанола, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , ДМФ и ТГФ или их комбинации. Селективное бромирование соединения формулы (17) с применением *N*-бромсукцинимиды (NBS) в подходящем растворителе, таком как ДМФ или ТГФ, приводит к получению соединения формулы (18). Взаимодействие соединения формулы (18) с

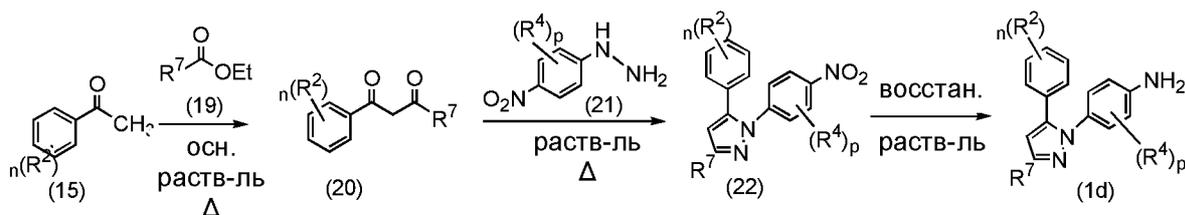
10 подходящим замещенным сложным пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты формулы (10) в присутствии подходящего основания и растворителя и последующее восстановление нитрогруппы с применением порошка железа в присутствии водной уксусной кислоты или хлорида аммония приводят к получению соответствующего аминного соединения формулы (1c). Подходящее основание, применяемое в реакции

15 сочетания, может представлять собой Na_2CO_3 , Et_3N , DIPEA, пиридин или DMAP. Подходящий растворитель может быть выбран из этанола, ДМСО, воды, CH_2Cl_2 , ДМФ и ТГФ или их комбинации.

Общий подход для получения соединения формулы (1d) (где R^2 , R^4 , 'n' и 'p' такие, как определено в общем описании, и R^7 представляет собой C_{1-8} алкил или галоген- C_{1-8}

20 алкил) изображен на схеме синтеза 7.

Схема синтеза 7



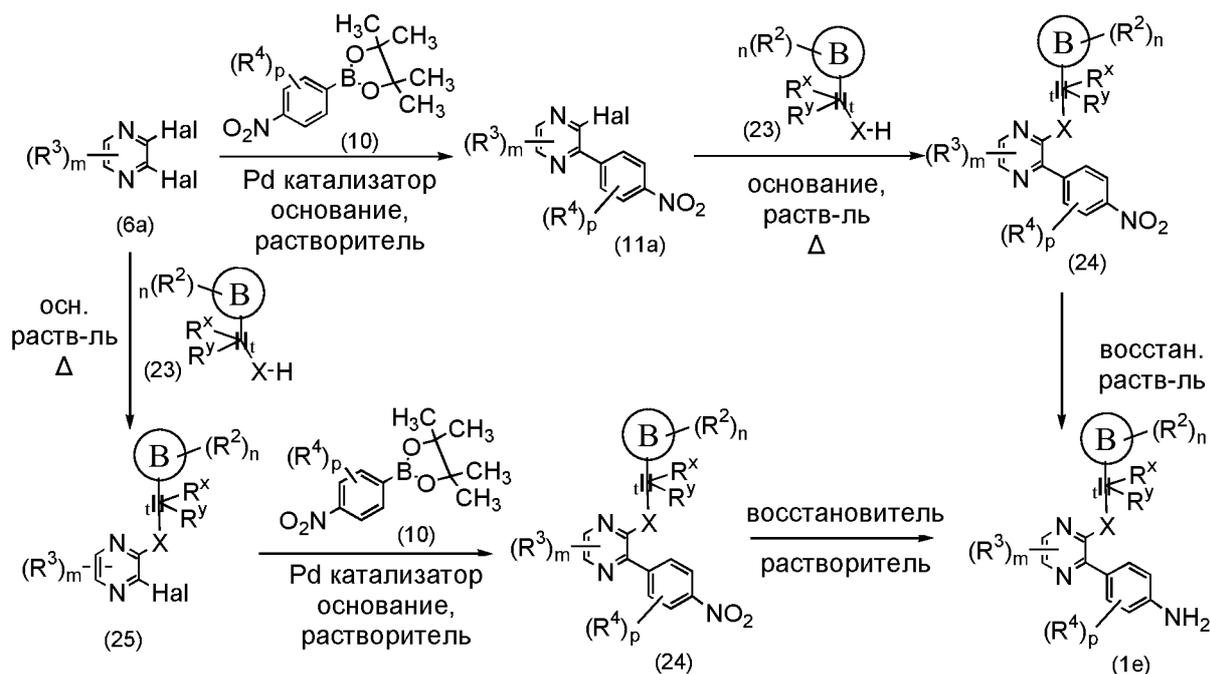
Взаимодействие подходящего замещенного ацетофенонового соединения формулы (15) со сложным этиловым эфиром формулы (19) в присутствии основания в подходящем

25 растворителе приводит к получению соединения формулы (20). Подходящее основание,

применяемое в реакции, может представлять собой гидрид натрия, метоксид натрия (25% в метаноле), DIPEA или пиридин. Подходящий растворитель может быть выбран из метил-*трет*-бутилового эфира, CHCl_3 , ДМФ и ТГФ или их комбинации. Взаимодействие соединения формулы (20) с подходящим замещенным фенилгидразиновым соединением формулы (21) в подходящем растворителе приводит к получению связанного с пиразолом замещенного фенилового соединения формулы (22). Подходящий растворитель может быть выбран из этанола, 2,2,2-трифторэтанола, ДМФ и ТГФ или их комбинации. Восстановление нитрогруппы в соединении формулы (22) с применением порошка железа в присутствии водной уксусной кислоты или хлорида аммония приводит к получению соответствующего аминного соединения формулы (1d). Взаимодействие можно проводить в подходящем растворителе, выбранном из этанола, воды, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , ДМФ и ТГФ или их комбинации.

Подход для получения соединения формулы (1e) (где R^2 , R^3 , R^4 , R^x , R^y , X, 'm', 'n', 'p' и 't' такие, как определено в общем описании) изображен на схеме синтеза 8.

Схема синтеза 8

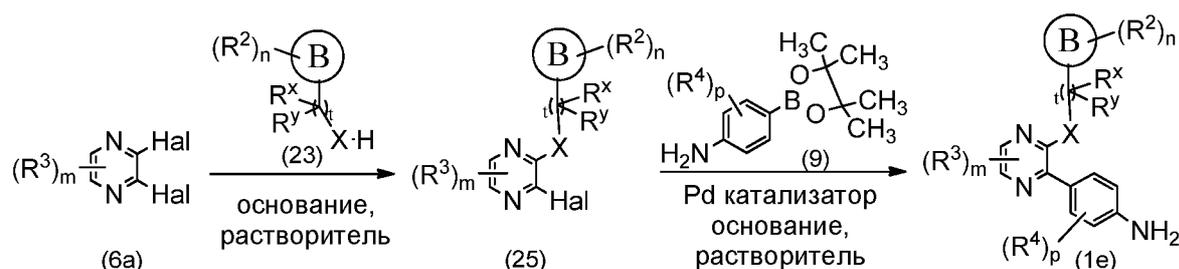


Взаимодействие подходящего замещенного дигалогенсодержащего соединения формулы (6a) (где Hal представляет собой галоген) с подходящим замещенным сложным пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты формулы (10) с применением палладиевого катализатора в присутствии подходящего основания в подходящем растворителе приводит к получению соединения формулы (11a). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой карбонат натрия, карбонат калия или карбонат цезия. Растворитель может быть выбран из ДМСО, ДМФ, воды или их смеси.

Замещение галогенида в соединении формулы (11a) на соединение формулы (23) с применением подходящего основания в растворителе приводит к получению соединения формулы (24). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия или фторид цезия. Подходящий растворитель может быть выбран из ДМСО, воды, ДМФ и ТГФ или их комбинации. В качестве альтернативы реакция замещения подходящего замещенного дигалогенпиразинового соединения формулы (6a) с соединением формулы (23) с применением подходящего основания в растворителе приводит к получению соединения формулы (25), из которого путем взаимодействия с соответствующим замещенным сложным пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты формулы (10) с применением палладиевого катализатора в присутствии подходящего основания в подходящем растворителе образуется соединение формулы (24) в тех же реакционных условиях, что описаны выше. Восстановление нитрогруппы в соединении формулы (24) с применением порошка железа в присутствии водной уксусной кислоты или хлорида аммония приводит к получению соответствующего аминного соединения формулы (1e). Растворитель, применяемый в реакции, может быть выбран из этанола, воды, ДМФ, ДМСО или их смеси.

Другой подход для получения соединения формулы (1e) (где R^2 , R^3 , R^4 , R^x , R^y , X , 'm', 'n', 'p' и 't' такие, как определено в общем описании) изображен на схеме синтеза 9.

20 Схема синтеза 9

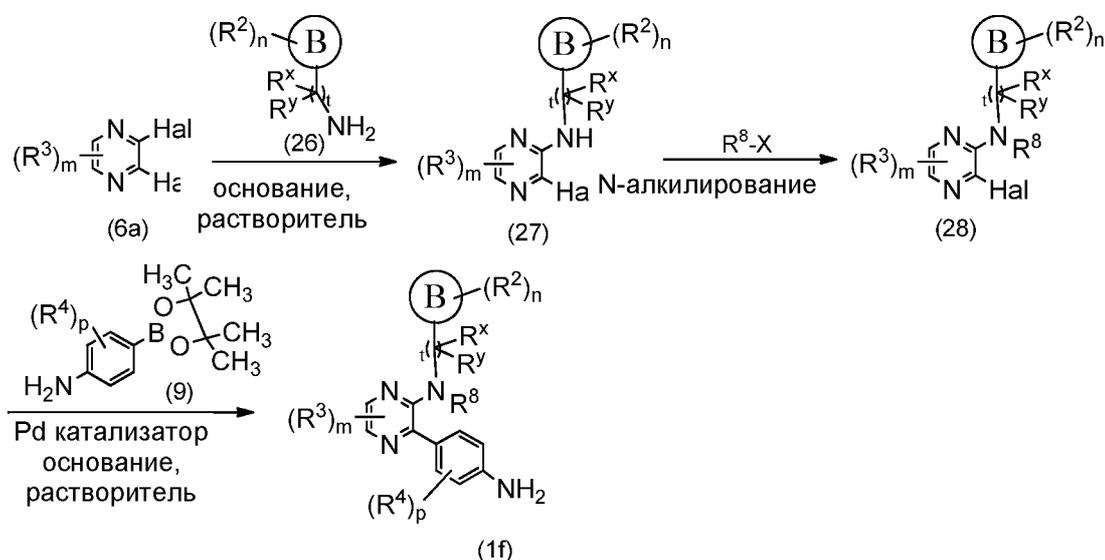


Реакция замещения подходящего замещенного дигалогенсодержащего соединения формулы (6a) (где Hal представляет собой галоген) с соединением формулы (23) с применением подходящего основания и растворителя приводит к получению соединения формулы (25). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия или фторид цезия. Подходящий растворитель может быть выбран из ДМСО, воды, ДМФ и ТГФ или их комбинации. Взаимодействие соединения формулы (25) с подходящим замещенным сложным пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты формулы (9) с применением

палладиевого катализатора в присутствии основания и подходящего растворителя приводит к получению анилинового соединения формулы (1e). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой Na₂CO₃, K₂CO₃ или карбонат цезия. Взаимодействие можно проводить в растворителе, выбранном из 1,4-диоксана, ДМСО, воды, ДМФ и ТГФ или их комбинации.

Подход для получения соединения формулы (1f) (где R², R³, R⁴, R^x, R^y, X, 'm', 'n', 'p' и 't' такие, как определено в общем описании, и R⁸ представляет собой C₁₋₈ алкил) изображен на схеме синтеза 10.

Схема синтеза 10

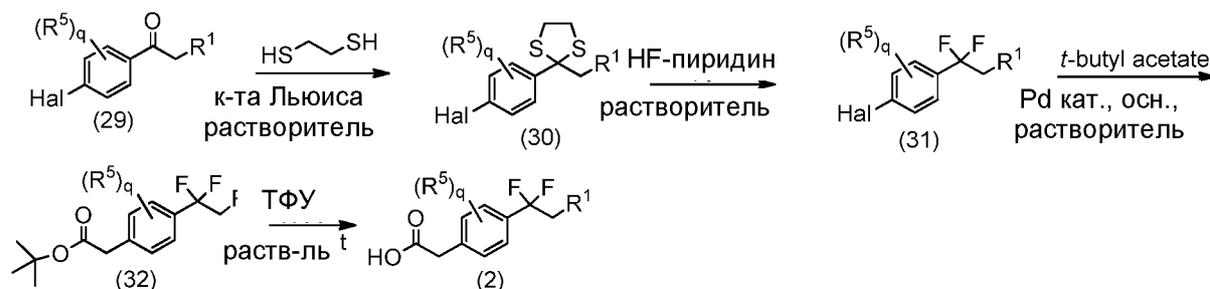


Реакция замещения подходящего замещенного дигалогенсодержащего соединения формулы (6a) (где Hal представляет собой галоген) с соединением формулы (26) с применением подходящего основания и растворителя приводит к получению соединения формулы (27). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия или фторид цезия. Подходящий растворитель может быть выбран из ДМСО, воды, ДМФ и ТГФ или их комбинации. N-алкилирование аминного производного формулы (27) с соответствующим алкилгалогенидом (R⁸-X) в присутствии подходящего основания, такого как гидрид натрия, и растворителя, такого как ТГФ, ДМФ или 1,4-диоксан, приводит к получению соединения формулы (28). Реакция сочетания соединения формулы (28) с подходящим замещенным сложным пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты формулы (9) с применением палладиевого катализатора в присутствии основания и подходящего растворителя приводит к получению анилинового соединения формулы (1f). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой Na₂CO₃, K₂CO₃ или карбонат

цезия. Взаимодействие можно проводить в растворителе, выбранном из 1,4-диоксана, ДМСО, воды, ДМФ и ТГФ или их комбинации.

Общий подход для получения соединения формулы (2) (где R^1 , R^5 и 'q' такие, как определено в общем описании) изображен на схеме синтеза 11.

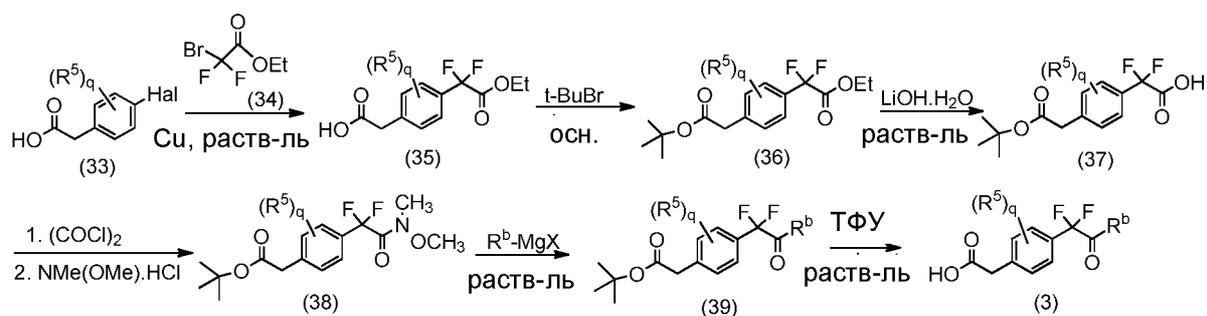
5 Схема синтеза 11



Взаимодействие подходящего замещенного фенилкетонного соединения формулы (29) (где Hal представляет собой галоген) с этан-1,2-дитиолом в присутствии подходящей кислоты Льюиса в подходящем растворителе приводит к получению тиацеталевого соединения формулы (30). Подходящая кислота Льюиса, применяемая в реакции, может представлять собой диэтилэфират трифторида бора, и подходящий растворитель может быть выбран из CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, ДМФ и ТГФ. Из соединения формулы (30) при взаимодействии с комплексом HF-пиридин в присутствии *N*-йодсукцинимиды в подходящем растворителе образуется дифторсодержащее соединение формулы (31). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой пиридин. Замещение галогеновой группы в соединении формулы (31) *трет*-бутилацетатом в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания в подходящем растворителе приводит к получению сложноэфирного соединения формулы (32). Подходящее основание может представлять собой дициклогексиламин лития, и подходящий растворитель может представлять собой толуол. Из соединения формулы (32) при удалении защитных групп с применением трифторуксусной кислоты в подходящем растворителе образуется соединение формулы (2). Подходящий растворитель может быть выбран из CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, ДМФ и ТГФ.

Общий подход для получения соединения формулы (3) (где R^b , R^5 и 'q' такие, как определено в общем описании) изображен на схеме синтеза 12.

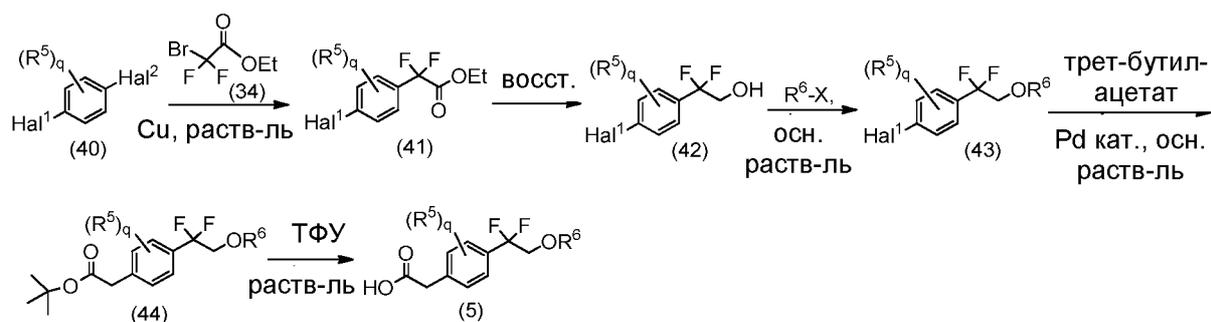
Схема синтеза 12



Конденсация подходящей замещенной фенилуксусной кислоты формулы (33) (где Hal представляет собой галоген) с этил-бром(дифтор)ацетатом (34) в присутствии порошка меди в подходящем растворителе приводит к получению дифторсодержащего сложноэфирного соединения формулы (35). Подходящий растворитель, применяемый в указанной реакции, может представлять собой ДМСО или ДМФ. Введение защитных групп в карбоновую кислоту (35) с применением *трет*-бутилбромида в присутствии карбоната серебра в качестве основания и с применением подходящего растворителя приводит к получению соединения формулы (36). Подходящий растворитель может представлять собой CH_2Cl_2 , ТГФ или их смесь. Селективный гидролиз группы сложного этилового эфира в соединении формулы (36) с применением моногидрата гидроксида лития в подходящем растворителе приводит к получению кислотного соединения формулы (37). Подходящий растворитель может представлять собой ТГФ, CH_3OH , воду или их смесь. Взаимодействие соединения (37) с хлорангидридом щавелевой кислоты приводит к получению соответствующего хлорангидрида, из которого при взаимодействии с гидрохлоридом *N,O*-диметилгидроксиламина в присутствии основания в подходящем растворителе образуется амид Вайнреба формулы (38). Подходящий растворитель может представлять собой CH_2Cl_2 или ТГФ. Взаимодействие по реакции Гриньяра соединения формулы (38) с подходящим галогенидом алкилмагния формулы R^bMgX в подходящем растворителе, таком как ТГФ, приводит к получению дифторкетонного соединения формулы (39). Гидролиз сложноэфирной группы в соединении (39) с применением трифторуксусной кислоты в подходящем растворителе приводит к получению кислоты формулы (3). Подходящий растворитель может быть выбран из CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, ДМФ и ТГФ или их комбинации.

Общий подход для получения соединения формулы (5) (где R^5 и 'q' такие, как определено в общем описании, и R^6 представляет собой C_{1-8} алкил) изображен на схеме синтеза 13.

Схема синтеза 13



Взаимодействие подходящего замещенного дигалогенсодержащего соединения формулы (40) (где Hal¹ и Hal² представляют собой галоген) с этил-бром(дифтор)ацетатом формулы (34) в присутствии порошка меди в подходящем растворителе приводит к получению

5 дифторсодержащего сложноэфирного соединения формулы (41). Подходящий растворитель, применяемый в указанной реакции, может представлять собой ДМСО или ДМФ. Из соединения формулы (41) при восстановлении с применением подходящего восстановителя в подходящем растворителе образуется гидроксилсодержащее соединение формулы (42). Подходящий применяемый растворитель может представлять собой этанол

10 или метанол, и подходящий восстановитель может представлять собой боргидрид натрия. Взаимодействие соединения формулы (42) с алкилирующим соединением формулы (R⁶-X) (где X представляет собой галоген) с применением подходящего основания в подходящем растворителе приводит к получению соединения формулы (43). Подходящее основание может представлять собой гидрид натрия, и растворитель может быть выбран из CH₂Cl₂,

15 CHCl₃, ДМФ и ТГФ или их комбинации. Замещение галогенида в соединении формулы (43) *трет*-бутилацетатом в присутствии палладиевого катализатора, основания в подходящем растворителе приводит к получению соединения формулы (44). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой Et₃N, DIPEA, пиридин или DMAP. Удаление защитных групп в соединении (44) с применением трифторуксусной кислоты

20 приводит к получению карбоновой кислоты формулы (5). Взаимодействие можно проводить в подходящем растворителе или в смеси растворителей. Подходящий растворитель может быть выбран из CH₂Cl₂, CHCl₃, ДМФ и ТГФ или их комбинации.

Общий подход для получения соединений формулы (Ib-i) (где кольцо A, кольцо B, L, R^b, R², R³, R⁴, R⁵, 'n', 'm', 'p' и 'q' такие, как определено в общем описании) изображен

25 на схеме синтеза 14.

Схема синтеза 14



Восстановление кетонной группы в соединении формулы (4) с применением подходящего хирального восстановителя в подходящем растворителе приводит к получению одного из изомеров гидроксилсодержащего соединения формулы (Ib-i) в качестве основного продукта. Подходящий хиральный восстановитель может быть выбран из (R или S)-2-метил-CBS-оксазаборолитина в присутствии диметилсульфида борана, гидрирования с применением дигалогенида BINAP-Ru, H₂/комплекс рутений-(дифосфан)₂(диамин)₂ и т.д. Подходящий растворитель может представлять собой ТГФ, ДХМ или ДМФ. Полученный изомер можно дополнительно очищать согласно различным способам очистки, известным в данной области техники.

Экспериментальная часть

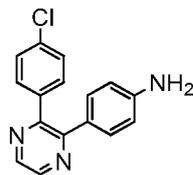
Если не указано иное, обработка продукта включает распределение реакционной смеси между органической и водной фазой, как указано в скобках, разделение слоев и сушку органического слоя над сульфатом натрия, фильтрование и выпаривание растворителя. Очистка, если не указано иное, включает очистку способами хроматографии на силикагеле, обычно с применением смеси этилацетат/петролейный эфир подходящей полярности в качестве подвижной фазы. Использование других систем элюентов указано в скобках.

Сокращения, символы и термины, используемые в примерах и исследованиях, имеют следующие значения: ДХМ: дихлорметан; ДМСО-*d*₆: гексадегтеродиметилсульфоксид; ДМСО: диметилсульфоксид; ¹H ЯМР: протонный ядерный магнитный резонанс; ДМФ: *N,N*-диметилформамид; EDCI·HCl: гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида; НОВТ: 1-гидроксибензотриазол; NaOH: гидроксид натрия; KOH: гидроксид калия; LiOH: гидроксид лития; DIPEA: *N,N*-диизопропилэтиламин; ТГФ: тетрагидрофуран; HCl: хлороводородная кислота; Na₂SO₄: сульфат натрия; NaHCO₃: бикарбонат натрия; *J*: константа спин-спиновой взаимодействия в Гц; ч: час(-ы); мин: минуты; КТ или к.т.: комнатная температура (22-26°C); о: орто-; м: мета-; п: пара; ХИАД-МС: масс-спектрометрия с химической ионизацией при атмосферном давлении; МГц: мегагерц; водн.: водный.

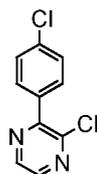
Промежуточные соединения

Промежуточное соединение 1

4-[3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил]анилин



Стадия 1: 2-хлор-3-(4-хлорфенил)пиразин



5

В раствор 2,3-дихлорпиразина (500 мг, 3,35 ммоль), 4-хлорфенилбороновой кислоты (472 мг, 3,02 ммоль) и моногидрата карбоната натрия (1,2 г, 10,05 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) при перемешивании добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (122 мг, 0,16 ммоль) при КТ.

10 Реакционную смесь трижды дегазировали и продували азотом перед нагреванием при 80°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до КТ и разбавляли этилацетатом (30 мл). Органический раствор промывали водой (30 мл) и солевым раствором (30 мл). Удаляли растворитель при пониженном давлении и очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 320 мг целевого продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,47 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,76 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 8,35 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,58 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H).

15

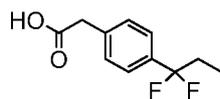
Стадия 2: 4-[3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил]анилин

Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (310 мг, 1,38 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (302 мг, 1,38 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (513 мг, 4,14 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) (50 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 2:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 270 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 5,42 (s, 2H), 6,46 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,38-7,47 (m, 4H), 8,51 (s, 1H), 8,57 (s, 1H); ХИАД-МС (*m/z*) 282 (M+H)⁺.

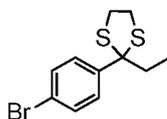
25

Промежуточное соединение 2

[4-(1,1-дифторпропил)фенил]уксусная кислота

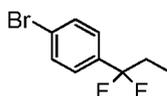


Стадия 1: 2-(4-бромфенил)-2-этил-1,3-дителиолан



- 5 В раствор 4-бромпропиофенона (2,01 г, 9,43 ммоль) в безводном дихлорметане (20 мл) при перемешивании добавляли диэтилэфират трифторида бора (0,49 мл, 4,71 ммоль) и этан-1,2-дителиол (1,57 мл, 18,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл), промывали 10% раствором гидроксида натрия (10 мл), водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над
- 10 безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,21 г титульного продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,89 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H), 2,33 (q, $J = 7,5$ Гц, 2H), 3,19-3,32 (m, 2H), 3,34-3,41 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H); ХИАД-МС (m/z) 288 (M) $^+$.

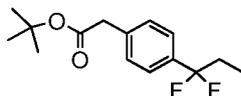
Стадия 2: 1-бром-4-(1,1-дифторпропил)бензол



- 15 В раствор *N*-йодсукцинимид (704 мг, 3,13 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) при -20°C при перемешивании добавляли фтороводород в пиридине (70% (масс./масс.), 520 мкл, 20,88 ммоль) и перемешивали раствор при указанной температуре в течение 2 минут. В реакционную смесь добавляли раствор промежуточного соединения, полученного на
- 20 стадии 1 (302 мг, 1,04 ммоль), в дихлорметане (5,0 мл). Полученную смесь перемешивали при -20°C в течение 30 минут. Смесь разбавляли *n*-гексаном (5,0 мл), фильтровали через основной оксид алюминия и промывали *n*-гексаном (30 мл). Концентрировали фильтрат и разбавляли остаток этилацетатом (50 мл). Объединенные фильтраты промывали 10% тиосульфатом натрия (20 мл), 2% перманганатом калия (20 мл), водой (20 мл) и соевым
- 25 раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 203 мг титульного продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,97 (t, $J = 7,5$ Гц,

3H), 2,02-2,21 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H); ХИАД-МС (m/z) 231 (M-H)⁺.

Стадия 3: трет-бутил-[4-(1,1-дифторпропил)фенил]ацетат



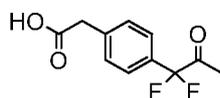
- 5 В раствор дихлорогексиламина (2,04 мл, 10,25 ммоль) в безводном толуоле (20 мл) при перемешивании при 0°C добавляли *n*-бутиллитий (1,6 M, 6,41 мл, 10,26 ммоль). Через 5 минут в смесь добавляли трет-бутилацетат (1,15 мл, 8,55 ммоль) и перемешивали в течение 15 минут при 0°C. В отдельной колбе смешивали тетрафторборат три-*tert*-бутилфосфония (248 мг, 0,85 ммоль) и бис(добензилиденацетон)палладий (0) (245 мг, 0,42
- 10 ммоль) и колбу трижды вакуумировали и заполняли азотом. Твердую смесь помещали в толуол (10 мл) и в полученную суспензию добавляли промежуточное соединение, полученное на стадии 2 (2,01 г, 8,55 ммоль), затем первую смесь. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл), фильтровали через подложку с целитом и промывали диэтиловым эфиром (30 мл).
- 15 Концентрировали фильтрат и очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,43 г целевого продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,98 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,04-2,22 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 7,31 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H).

Стадия 4: [4-(1,1-дифторпропил)фенил]уксусная кислота

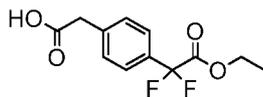
- 20 В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 3 (1,42 г, 5,25 ммоль), в дихлорметане (20 мл) при перемешивании при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл) и перемешивали смесь в течение 1 часа при КТ. Выпаривали растворитель из реакционной смеси и очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 491 мг целевого продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 0,90 (t, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,11-2,28 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 12,42 (шир.s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 213 (M-H)⁺.
- 25

Промежуточное соединение 3

4-(1,1-дифтор-2-оксопропил)фенил]уксусная кислота

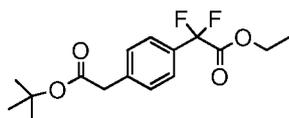


Стадия 1: [4-(2-этокси-1,1-дифтор-2-оксоэтил)фенил]уксусная кислота



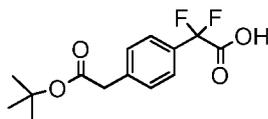
В перемешиваемую суспензию 4-йодфенилуксусной кислоты (203 мг, 0,76 ммоль) и порошка меди (193 мг, 3,05 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) в герметичной пробирке добавляли 5 этил-бромдифторацетат (196 мг, 1,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Смесь охлаждали до КТ, гасили водным хлоридом аммония (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 171 мг 10 титульного продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,22 (t, *J* = 6,0 Гц, 3H), 3,67 (s, 2H), 4,31 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 12,45 (s, 1H).

Стадия 2: этил-2-(4-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)фенил)-2,2-дифторацетат



В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (3,3 г, 12,77 ммоль), в смеси дихлорметана и ТГФ (2:1, 90 мл) при перемешивании добавляли молекулярные сита 15 (4 Å, 3,3 г) и карбонат серебра (10,6 г, 38,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, охлаждали до 0°C. В реакционную смесь по каплям добавляли *трет*-бутилбромид (7,3 мл, 63,89 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Фильтровали смесь через подложку с 20 целитом и промывали дихлорметаном (100 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии с получением 1,82 г продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,19 (t, *J* = 6,9 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 3,64 (s, 2H), 4,28 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,52 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H).

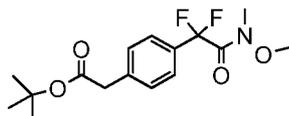
Стадия 3: 2-(4-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)фенил)-2,2-дифторукусная кислота



25 В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (915 мг, 2,91 ммоль), в смеси ТГФ, метанола и воды (3:2:1, 30 мл) при 0°C при перемешивании добавляли

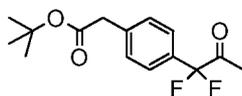
моногидрат гидроксида лития (366 мг, 8,73 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1 часа при КТ. Реакционную смесь подкисляли 1*n.* HCl до pH 2-3 и экстрагировали этилацетатом (50 мл x2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 839 мг целевого продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,40 (s, 9H), 3,64 (s, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H).

Стадия 4: *трет*-бутил-(4-{1,1-дифтор-2-[метокси(метил)амино]-2-оксоэтил}фенил)ацетат



В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 3 (833 мг, 2,90 ммоль), в дихлорметане (15 мл) при перемешивании при 0°C добавляли хлорангидрид щавелевой кислоты (2,2 мл, 4,36 ммоль) и каталитическое количество ДМФ. Реакционную смесь оставляли постепенно нагреваться до КТ и перемешивали в течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь в инертной атмосфере с получением остатка, который разбавляли дихлорметаном (15 мл) и охлаждали до 0°C. После этого добавляли гидрохлорид *N,O*-диметилгидроксиламина (425 мг, 4,36 ммоль), затем триэтиламин (1,6 мл, 11,63 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи при КТ. Смесь разбавляли дихлорметаном (15 мл), промывали насыщенным водн. раствором NaHCO₃ (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Концентрировали органический слой и очищали полученный неочищенный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 581 мг титульного продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,43 (s, 9H), 3,21 (s, 2H), 3,56 (s, 5H), 7,34 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,50 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H).

Стадия 5: *трет*-бутил-[4-(1,1-дифтор-2-оксопропил)фенил]ацетат



В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 4 (572 мг, 1,73 ммоль), в ТГФ (15 мл) при перемешивании при 0°C добавляли бромид метилмагния (1,15 мл, 3,47 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 часов. Реакцию гасили водным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (50 мл x2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали путем колоночной

хроматографии на силикагеле с получением 369 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,50 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), ХИАД-МС (m/z) 285 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

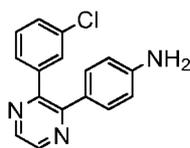
Стадия 6: 4-(1,1-дифтор-2-оксопропил)фенил]уксусная кислота

- 5 Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 5 (501 мг, 1,76 ммоль), с трифторуксусной кислотой (10 мл) в дихлорметане (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 2, получали 379 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,36 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 7,43 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 12,22 (шир.s, 1H).

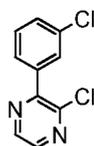
10

Промежуточное соединение 4

4-[3-(3-хлорфенил)пиразин-2-ил]анилин



Стадия 1: 2-хлор-3-(3-хлорфенил)пиразин



- 15 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (500 мг, 3,35 ммоль) с 3-хлорфенилбороновой кислотой (472 мг, 3,02 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (1,2 г, 10,05 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) (122 мг, 0,16 ммоль) в смеси ДМСО и воды (15 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1,
- 20 получали 350 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,41-7,50 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,60 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H).

Стадия 2: 4-[3-(3-хлорфенил)пиразин-2-ил]анилин

- Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (250 мг, 1,11 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-
- 25 аминофенилбороновой кислоты (243 мг, 1,11 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (412 мг, 3,33 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-

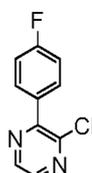
дихлорпалладия (II) (36 мг, 0,05 ммоль) в смеси ДМСО (15 мл) и воды (5,0 мл) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 273 мг продукта. Продукт использовали далее без определения характеристик.

Промежуточное соединение 5

5 4-[3-(4-фторфенил)пиразин-2-ил]анилин



Стадия 1: 2-хлор-3-(4-фторфенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (3,0 г, 20,13 ммоль) с 4-фторфенилбороновой кислотой (2,68 г, 19,13 ммоль) с применением 2*M* раствора карбоната натрия (30 мл, 60,40 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) (1,16 г, 1,00 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) при 90°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 1,74 г продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,37 (t, *J* = 9,3 Гц, 2H), 7,83 (t, *J* = 8,1 Гц, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,76 (s, 1H); ХИАД-МС (*m/z*) 209 (M+H)⁺.

Стадия 2: 4-[3-(4-фторфенил)пиразин-2-ил]анилин

Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (503 мг, 2,39 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (787 мг, 3,59 ммоль) в присутствии бис(дибензилиден)-ацетонпалладия (0) (276 мг, 0,23 ммоль) с применением 2*M* раствора карбоната натрия (2,9 мл, 5,99 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (15 мл, 2:1) при 80°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 321 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 5,38 (s, 2H), 6,44 (d, *J* = 9,0 Гц, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,17 (t, *J* = 9,0 Гц, 2H), 7,44 (t, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,46-7,61 (m, 2H).

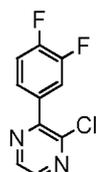
25

Промежуточное соединение 6

4-[3-(3,4-дифторфенил)пиразин-2-ил]анилин



Стадия 1: 2-хлор-3-(3,4-дифторфенил)пиразин



- 5 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (500 мг, 3,35 ммоль) с 3,4-дифторфенилбороновой кислотой (477 мг, 3,02 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (1,2 г, 10,05 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (122 мг, 0,16 ммоль) в смеси ДМСО и воды (15 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения
- 10 промежуточного соединения 1, получали 347 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,23-7,34 (m, 1H), 7,59-7,72 (m, 2H), 8,37 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,58 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H).

Стадия 2: 4-[3-(3,4-дифторфенил)пиразин-2-ил]анилин

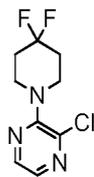
- Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (250 мг, 1,10 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-
- 15 аминофенилбороновой кислоты (290 мг, 1,10 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (409 мг, 3,33 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) (40 мг, 0,05 ммоль) в смеси ДМСО и воды (15 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 256
- 20 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,44 (s, 2H), 6,48 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,60 (s, 1H).

Промежуточное соединение 7

4-[3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил]анилин



Стадия 1: 2-хлор-3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиразин



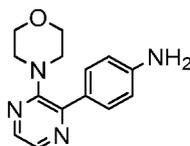
В раствор 2,3-дихлорпиразина (973 мг, 6,53 ммоль) в ДМФ (10 мл) при перемешивании добавляли гидрохлорид 4,4-дифторпиперидина (1,03 г, 6,53 ммоль) и карбонат калия (2,7 г, 19,59 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 16 часов при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,12 г титульного продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 2,08-2,21 (m, 4H), 3,58 (q, J = 6,6 Гц, 4H), 7,92 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 2,4 Гц, 1H).

Стадия 2: 4-[3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил]анилин

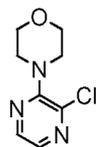
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (500 мг, 2,14 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (703 мг, 3,21 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (796 мг, 6,42 ммоль) в присутствии тетракис(трифенилфосфин)-палладия (0) (247 мг, 0,21 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (10 мл, 2:1) при 80°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 316 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,90-2,12 (m, 4H), 3,18-3,26 (m, 4H), 5,46 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,68 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 8,02 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 2,4 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 8

4-[3-(морфолин-4-ил)пиразин-2-ил]анилин



Стадия 1: 4-(3-хлорпиразин-2-ил)морфолин



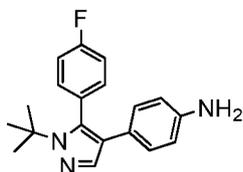
Смесь 2,3-дихлорпиразина (1,2 г, 8,05 ммоль) и морфолина (700 мг, 8,05 ммоль) в этаноле (10 мл) кипятили при температуре обратной конденсации в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водой (30 мл), затем соевым раствором (40 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,57 г целевого продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3,46 (t, $J = 6,9$ Гц, 4H), 3,86 (t, $J = 6,9$ Гц, 4H), 7,91 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H).

10 Стадия 2: 4-[3-(морфолин-4-ил)пиразин-2-ил]анилин

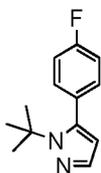
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (500 мг, 2,36 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (518 мг, 2,36 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (879 мг, 7,09 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) (86 мг, 0,11 ммоль) в смеси ДМСО и воды (15 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 150 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,05 (t, $J = 4,8$ Гц, 4H), 3,63 (t, $J = 4,8$ Гц, 4H), 5,45 (s, 2H), 6,62 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H).

20 Промежуточное соединение 9

4-[1-*трет*-бутил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]анилин

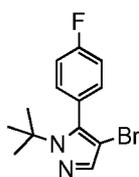


Стадия 1: 1-*трет*-бутил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол



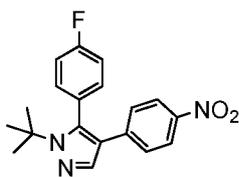
Смесь 4-фторацетофенона (2,01 г, 14,47 ммоль) и диметилацеталя *N,N'*-диметилформаида (2,07 г, 17,4 ммоль) в ДМФ (20 мл) нагрели при 80°C в течение 1,5 часа. Концентрировали смесь при пониженном давлении. К остатку добавляли этанол (20 мл) и гидрохлорид *трет*-бутилгидразина (5,41 г, 43,61 ммоль). Смесь нагрели при 70°C в течение 5 часов, после чего охлаждали до КТ и выливали в воду (70 мл). Отфильтровывали осажденное твердое вещество, промывали водой (20 мл) и сушили в вакууме с получением 841 мг целевого продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,46 (s, 9H), 6,14 (s, 1H), 7,08 (t, *J* = 8,4, 2H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,47 (s, 1H).

Стадия 2: 4-бром-1-*трет*-бутил-5-(4-фторфенил)-1*H*-пиазол



В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (803 мг, 3,67 ммоль), в безводном ДМФ (8,0 мл) при перемешивании добавляли *N*-бромсукцинимид (720 мг, 4,04 ммоль) и перемешивали смесь при КТ в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл), отфильтровывали осажденное твердое вещество, промывали водой (10 мл) и тщательно сушили с получением 981 мг титульного продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,43 (s, 9H), 7,15 (t, *J* = 8,7, 2H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,49 (s, 1H).

Стадия 3: 1-*трет*-бутил-5-(4-фторфенил)-4-(4-нитрофенил)-1*H*-пиазол



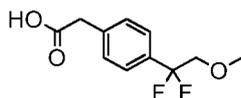
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (603 мг, 2,02 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (505 мг, 2,02 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (754 мг, 6,08 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) (74 мг, 0,10 ммоль) в смеси ДМСО и воды (3:1, 10 мл) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 321 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,4 (s, 9H), 7,24-7,38 (m, 4H), 7,51 (t, *J* = 5,7 Гц, 2H), 7,97-8,09 (m, 3H).

Стадия 4: 4-[1-*трет*-бутил-5-(4-фторфенил)-1*H*-пиразол-4-ил]анилин

В суспензию промежуточного соединения, полученного на стадии 3 (306 мг, 0,90 ммоль), и хлорида аммония (482 мг, 9,01 ммоль) в смеси этанола и воды (1:1, 10 мл) при 70°C добавляли порошок железа (151 мг, 2,70 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до КТ, выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (50 мл x2). Органический слой тщательно сушили и концентрировали. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 210 мг титульного соединения; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,35 (s, 9H), 4,89 (s, 2H), 6,31 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,66 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,24 (t, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,38 (t, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,54 (s, 1H).

Промежуточное соединение 10

[4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)фенил]уксусная кислота



Стадия 1: этил-(4-бромфенил)(дифтор)ацетат

Указанное соединение получали путем взаимодействия 1-бром-4-йодбензола (1,0 г, 3,55 ммоль) с этил-бромдифторацетатом (1,43 г, 7,06 ммоль) с применением порошка меди (903 мг, 14,2 ммоль) в ДМСО (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 3, получали 623 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,30 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 4,29 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H).

Стадия 2: 2-(4-бромфенил)-2,2-дифторэтанол

В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (206 мг, 0,73 ммоль), в этаноле (4,0 мл) при -10°C при перемешивании добавляли хлорид кальция (25 мг, 0,22 ммоль), затем боргидрид натрия (70 мг, 1,84 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным водн. раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (40 мл x2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 176 мг титульного продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,95 (t, *J* = 13,2 Гц, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H).

Стадия 3: 1-бром-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)бензол

В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (170 мг, 0,71 ммоль), в безводном ДМФ (20 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60% (масс./масс.), 37 мг, 0,93 ммоль) при 0°C. Через 15 минут добавляли метилиодид (68 мкл, 1,07 ммоль) и перемешивали смесь при КТ в течение 2 часов. Реакцию гасили водой (30 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 141 мг титульного продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,42 (s, 3H), 3,78 (t, J = 12,6 Гц, 2H), 7,39 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,56 (d, J = 8,4 Гц, 2H).

Стадия 4: трет-бутил-[4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)фенил]ацетат

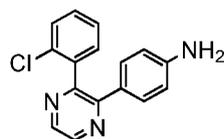
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 3 (506 мг, 2,01 ммоль), с трет-бутилацетатом (272 мкл, 2,01 ммоль) в присутствии *n*-бутиллития (1,51 мл, 2,41 ммоль), тетрафторбората три-*tert*-бутилфосфония (58 мг, 0,20 ммоль), бис(добензилиден)ацетонпалладия (0) (58 мг, 0,10 ммоль) и дициклогексиламина (782 мкл, 2,41 ммоль) в толуоле (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 3 получения промежуточного соединения 2, получали 398 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 3,43 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,79 (t, J = 13,2 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Гц, 2H); ИЭР-МС (*m/z*) 283 (M-H)⁺.

Стадия 5: [4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)фенил]уксусная кислота

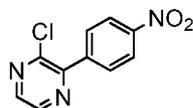
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 4 (386 мг, 1,38 ммоль), с трифторуксусной кислотой (3,0 мл) в дихлорметане (6,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 2, получали 161 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 3,31 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,86 (t, J = 14,1 Гц, 2H), 7,35 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,46 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 12,41 (шир.s, 1H).

Промежуточное соединение 11

4-[3-(2-хлорфенил)пиразин-2-ил]анилин

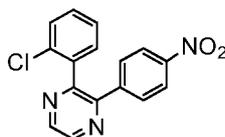


Стадия 1: 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (1,44 г, 9,62 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (2,01 г, 8,05 ммоль) с применением карбоната натрия (2,99 г, 24,19 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (294 мг, 0,40 ммоль) в смеси ДМСО и воды (20 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 1,12 г продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,00 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 8,35 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,44 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,65 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H).

Стадия 2: 2-(2-хлорфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



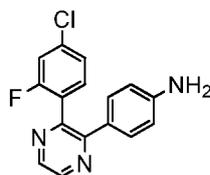
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (305 мг, 3,35 ммоль), с 2-хлорфенилбороновой кислотой (246 мг, 1,57 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (417 мг, 3,93 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (48 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 149 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,34-7,42 (m, 4H), 7,59 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,12 (d, $J = 9,3$ Гц, 2H), 8,74 (d, $J = 5,4$ Гц, 2H).

Стадия 3: 4-[3-(2-хлорфенил)пиразин-2-ил]анилин

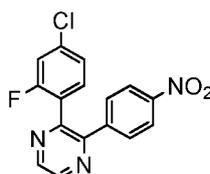
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (140 мг, 0,44 ммоль), с применением порошка железа (75 мг, 1,34 ммоль) и хлорида аммония (240 мг, 4,49 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 1:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 110 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,36 (s, 2H), 6,36 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,42 (шир.s, 4H), 8,53 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).

Промежуточное соединение 12

4-[3-(4-хлор-2-фторфенил)пиразин-2-ил]анилин



Стадия 1: 2-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин

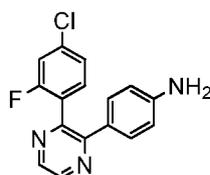


5

Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (403 мг, 1,73 ммоль) с 4-хлор-2-фторфенилбороновой кислотой (362 мг, 2,07 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (550 мг, 5,19 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (63,3 мг, 0,08 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 376 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,99 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,29 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,55-7,65 (m, 3H), 8,18 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,73 (s, 2H).

10

Стадия 2: 4-[3-(4-хлор-2-фторфенил)пиразин-2-ил]анилин



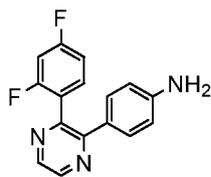
15

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (367 мг, 1,11 ммоль), с применением порошка железа (186 мг, 3,33 ммоль) и хлорида аммония (595 мг, 11,13 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 240 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,42 (s, 2H), 6,44 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,07 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,59 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,66 (s, 1H).

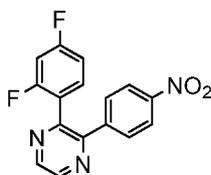
20

Промежуточное соединение 13

4-[3-(2,4-дифторфенил)пиразин-2-ил]анилин

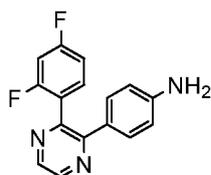


Стадия 1: 2-(2,4-дифторфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



- 5 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (503 мг, 2,16 ммоль) с 2,4-дифторфенилбороновой кислотой (409 мг, 2,59 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (687 мг, 6,48 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (79 мг, 0,10 ммоль) в смеси ДМСО и
- 10 воды (10 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 365 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,66-6,75 (m, 1H), 7,04 (t, $J = 6,3$ Гц, 1H), 7,60-7,68 (m, 3H), 8,17 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 8,72 (s, 2H).

Стадия 2: 4-[3-(2,4-дифторфенил)пиразин-2-ил]анилин



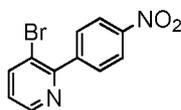
- 15 Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (351 мг, 1,12 ммоль), с применением порошка железа (187 мг, 3,36 ммоль) и хлорида аммония (600 мг, 11,20 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 203 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5,36 (s, 2H), 6,42 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,06 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,18 (t, $J = 8,7$ Гц, 3H), 7,58 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 8,54 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,62 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H).
- 20

Промежуточное соединение 14

4-[3-(4-хлорфенил)пиридин-2-ил]анилин



Стадия 1: 3-бром-2-(4-нитрофенил)пиридин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дибромпиридина (1,0 г, 4,22 ммоль) с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (1,26 г, 5,06 ммоль) с применением карбоната калия (1,75 г, 12,66 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (172 мг, 0,21 ммоль) в смеси ДМСО и воды (25 мл, 4:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 658 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,21-7,28 (m, 1H), 7,88 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 8,06 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,68 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H).

Стадия 2: 3-(4-хлорфенил)-2-(4-нитрофенил)пиридин



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (250 мг, 0,89 ммоль), с 4-хлорфенилбороновой кислотой (209 мг, 1,34 ммоль) с применением карбоната калия (371 мг, 2,69 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (73 мг, 0,08 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 227 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMFSO}-d_6$) δ 7,23 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,57 (t, $J = 8,4$ Гц, 3H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,74 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H).

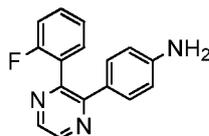
Стадия 3: 4-[3-(4-хлорфенил)пиридин-2-ил]анилин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (220 мг, 0,70 ммоль), с применением порошка железа (198 мг, 3,54

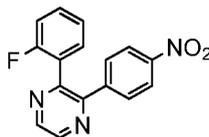
ммоль) и хлорида аммония (379 мг, 7,08 ммоль) в смеси этанола (15 мл) и воды (3,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 178 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 5,25 (шир.с, 2H), 6,41 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,30-7,41 (m, 3H), 7,70 (d, *J* = 6,3 Гц, 1H), 8,58 (d, *J* = 4,5 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 15

4-[3-(2-фторфенил)пиразин-2-ил]анилин



Стадия 1: 2-(2-фторфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



10

Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (306 мг, 1,31 ммоль) с 2-фторфенилбороновой кислотой (221 мг, 1,57 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (419 мг, 3,95 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) (48 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 348 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,94 (t, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,29 (t, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,7 Гц, 3H), 8,15 (d, *J* = 9,0 Гц, 2H), 8,72 (d, *J* = 2,1 Гц, 2H).

15

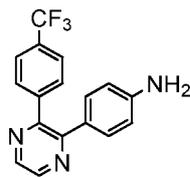
Стадия 2: 4-[3-(2-фторфенил)пиразин-2-ил]анилин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (312 мг, 1,05 ммоль), с применением порошка железа (177 мг, 3,16 ммоль) и хлорида аммония (565 мг, 10,56 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 211 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 5,38 (s, 2H), 6,40 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,04-7,17 (m, 3H), 7,29 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,42-7,57 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H); ХИАД-МС (*m/z*) 266 (M+H)⁺.

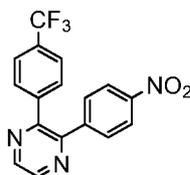
25

Промежуточное соединение 16

4-{3-[4-(трифторметил)фенил]пиразин-2-ил}анилин



Стадия 1: 2-(4-нитрофенил)-3-[4-(трифторметил)фенил]пиразин



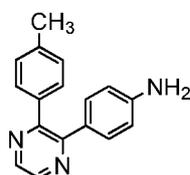
- 5 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (308 мг, 1,32 ммоль) с 4-трифторметилфенилбороновой кислотой (301 мг, 1,58 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (421 мг, 3,97 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (48 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и
10 воды (10 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 371 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,53-7,67 (m, 6H), 8,19 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 8,71 (s, 2H).

Стадия 2: 4-{3-[4-(трифторметил)фенил]пиразин-2-ил}анилин

- 15 Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (346 мг, 1,00 ммоль), с применением порошка железа (167 мг, 3,00 ммоль) и хлорида аммония (536 мг, 10,02 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 241 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,42 (s, 2H), 6,44 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,05 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,62 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,61
20 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 316 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 17

4-[3-(4-метилфенил)пиразин-2-ил]анилин



Стадия 1: 2-(4-метилфенил)-3-(4-нитрофенил)пирозин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пирозина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (300 мг, 1,28 ммоль) с 4-метилфенилбороновой кислотой (210 мг, 1,54 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (410 мг, 3,86 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) (47,14 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 248 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,38 (s, 3H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,30 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 8,18 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,65 (d, $J = 11,4$ Гц, 2H).

Стадия 2: 4-[3-(4-метилфенил)пирозин-2-ил]анилин

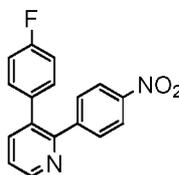
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (240 мг, 0,83 ммоль), с применением порошка железа (139 мг, 2,49 ммоль) и хлорида аммония (445 мг, 8,32 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 176 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,31 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,44 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,08 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,14 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,31 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 8,51 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 18

4-[3-(4-фторфенил)пиридин-2-ил]анилин



Стадия 1: 3-(4-фторфенил)-2-(4-нитрофенил)пиридин



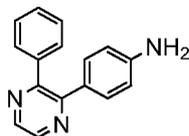
Указанное соединение получали путем взаимодействия 3-бром-2-(4-нитрофенил)пиридина (стадия 1 получения промежуточного соединения 14) (250 мг, 0,89 ммоль) с 4-фторфенилбороновой кислотой (188 мг, 1,34 ммоль) с применением карбоната калия (371 мг, 2,69 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) (73 мг, 0,08 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 238 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,02 (t, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,77 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,74 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H).

Стадия 2: 4-[3-(4-фторфенил)пиридин-2-ил]анилин

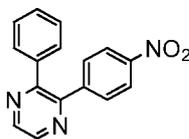
10 Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (230 мг, 0,78 ммоль), с применением порошка железа (218 мг, 3,91 ммоль) и хлорида аммония (418 мг, 7,81 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 164 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,22 (s, 2H), 6,39 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,96 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,13-7,24 (m, 4H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,69 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,55 (s, 1H).

Промежуточное соединение 19

4-(3-фенилпиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: 2-(4-нитрофенил)-3-фенилпиразин



20 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (403 мг, 1,73 ммоль) с фенилбороновой кислотой (253 мг, 2,07 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (550 мг, 5,19 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) (63 мг, 0,08 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 356 мг продукта; ^1H ЯМР

(300 МГц, CDCl₃) δ 7,26-7,45 (m, 5H), 7,64 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 8,16 (d, *J* = 9,0 Гц, 2H), 8,68 (d, *J* = 9,0 Гц, 2H).

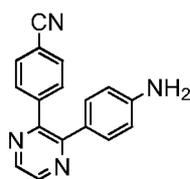
Стадия 2: 4-(3-фенилпиазин-2-ил)анилин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (341 мг, 1,22 ммоль), с применением порошка железа (206 мг, 3,68 ммоль) и хлорида аммония (657 мг, 12,29 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 219 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 5,39 (s, 2H), 6,44 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,33-7,42 (m, 5H), 8,52 (s, 1H), 8,57 (s, 1H).

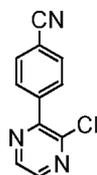
10

Промежуточное соединение 20

4-[3-(4-аминофенил)пиазин-2-ил]бензонитрил

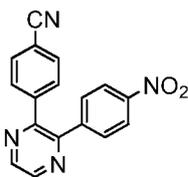


Стадия 1: 4-(3-хлорпиазин-2-ил)бензонитрил



15 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиазина (1,0 г, 6,77 ммоль) с 4-цианофенилбороновой кислотой (896 мг, 6,10 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (2,5 г, 20,32 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) (245 мг, 0,33 ммоль) в смеси ДМСО и воды (25 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1,
20 получали 810 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,80 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 8,43 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,65 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H).

Стадия 2: 4-[3-(4-нитрофенил)пиазин-2-ил]бензонитрил



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (503 мг, 2,33 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (581 мг, 2,33 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (867 мг, 6,99 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) (85 мг, 0,11 ммоль) в смеси ДМСО и воды (3:1, 10 мл) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 526 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,55-7,66 (m, 6H), 8,20 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 8,73 (s, 2H).

Стадия 3: 4-[3-(4-аминофенил)пиразин-2-ил]бензонитрил

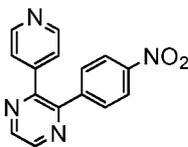
10 Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (503 мг, 1,66 ммоль), с применением порошка железа (279 мг, 4,99 ммоль) и хлорида аммония (890 мг, 16,64 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 313 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,42 (s, 2H), 6,45 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,59 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,80 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).

Промежуточное соединение 21

4-[3-(пиридин-4-ил)пиразин-2-ил]анилин



20 Стадия 1: 2-(4-нитрофенил)-3-(пиридин-4-ил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (300 мг, 1,27 ммоль) с пиридин-4-бороновой кислотой (188 мг, 1,52 ммоль) с применением карбоната калия (528 мг, 3,82

ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) (52 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (16 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 208 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,40 (d, $J = 4,2$ Гц, 2H), 7,69 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 8,22 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,58 (s, 2H), 8,87 (s, 2H).

Стадия 2: 4-[3-(пиридин-4-ил)пиазин-2-ил]анилин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (200 мг, 0,71 ммоль), с применением порошка железа (200 мг, 3,69 ммоль) и хлорида аммония (384 мг, 7,18 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 132 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 5,48 (s, 2H), 6,47 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,09 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,40 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 8,54-8,65 (m, 4H).

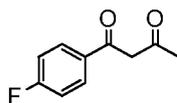
Промежуточное соединение 22

4-[5-(4-фторфенил)-3-метил-1H-пиазол-1-ил]анилин



15

Стадия 1: 1-(4-фторфенил)бутан-1,3-дион



В раствор 4-фторацетофенона (1,02 г, 7,38 ммоль), в безводном ТГФ (10 мл) при перемешивании по частям добавляли гидрид натрия (60% (масс./масс.), 886 мг, 22,15 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали в течение 30 минут, в смесь добавляли этилацетат (3,0 мл, 29,5 ммоль) и дополнительно перемешивали при 40°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до КТ, гасили 1н. HCl и экстрагировали этилацетатом (100 мл x2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 813 мг целевого продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,19 (s, 3H), 6,13 (s, 1H), 7,12 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,89 (t, $J = 5,4$ Гц, 2H), 16,16 (шир.s, 1H).

25

Стадия 2: 5-(4-фторфенил)-3-метил-1-(4-нитрофенил)-1*H*-пиразол



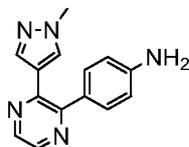
Смесь промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (202 мг, 1,12 ммоль), и 4-нитрофенилгидразина (206 мг, 1,34 ммоль) в этаноле (10 мл) кипятили при температуре
5 обратной конденсации в течение 3 часов. Отгоняли растворитель и полученный таким образом остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 231 мг титульного продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 2,29 (s, 3H), 6,54 (s, 1H), 7,21-7,33 (m, 4H), 7,46 (d, *J* = 9,0 Гц, 2H), 8,22 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H); ИЭР-МС (*m/z*) 298 (M+H)⁺.

Стадия 3: 4-[5-(4-фторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил]анилин

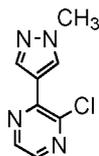
10 Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (221 мг, 0,74 ммоль), с применением порошка железа (125 мг, 2,23 ммоль) и хлорида аммония (408 мг, 7,43 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 151
15 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 2,20 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,48 (d, *J* = 9,0 Гц, 2H), 6,82 (d, *J* = 9,0 Гц, 2H), 7,10-7,21 (m, 4H); ИЭР-МС (*m/z*) 268 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 23

4-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиразин-2-ил]анилин



Стадия 1: 2-хлор-3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиразин



20 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (200 мг, 1,34 ммоль) с пинаколовым эфиром 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты (335 мг, 1,61 ммоль) с применением карбоната калия (557 мг, 4,02 ммоль) и [1,1'-

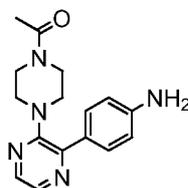
бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (55 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (16 мл, 3:1) при 90°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 156 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 3,92 (s, 3H), 8,13 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

5 Стадия 2: 4-[3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиразин-2-ил]анилин

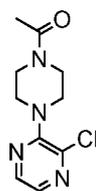
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (150 мг, 0,77 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (203 мг, 0,92 ммоль) с применением 2*M* раствора карбоната натрия (1,2 мл, 2,31 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (89 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (2,3 мл) при 90°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 86 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 3,78 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,17 (t, *J* = 8,1 Гц, 3H), 7,74 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 9,3 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 24

15 1-{4-[3-(4-аминофенил)пиразин-2-ил]пиперазин-1-ил}этанон



Стадия 1: 1-[4-(3-хлорпиразин-2-ил)пиперазин-1-ил]этанон

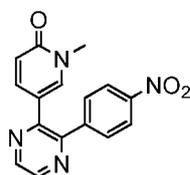


Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (300 мг, 2,01 ммоль) с 1-ацетилпиперазином (258 мг, 2,01 ммоль) с применением карбоната калия (278 мг, 2,01 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при 100°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 7, получали 247 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 2,15 (s, 3H), 3,44 (шир.s, 4H), 3,64 (шир.s, 2H), 3,77 (шир.s, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,13 (s, 1H).

25 Стадия 2: 1-{4-[3-(4-нитрофенил)пиразин-2-ил]пиперазин-1-ил}этанон

В перемешиваемую суспензию 5-бром-1-метилпиридин-2(1*H*)-она (470 мг, 2,49 ммоль), ацетата калия (736 мг, 7,49 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (952 мг, 3,74 ммоль) в дегазированном полиэтиленгликоле 400 (15 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий (II) (204 мг, 0,24 ммоль) при КТ. Полученную суспензию перемешивали в течение 3 часов при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водой (100 мл), затем соевым раствором (100 мл). Концентрировали органический слой и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии с получением 160 мг титульного продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,30 (s, 12H), 3,54 (s, 3H), 6,53 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H); ХИАД-МС (*m/z*) 236 (M+H)⁺.

Стадия 2: 1-метил-5-[3-(4-нитрофенил)пирозин-2-ил]пиридин-2(1*H*)-он



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пирозина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (90 мг, 0,38 ммоль) с промежуточным соединением, полученным на стадии 1 (100 мг, 0,42 ммоль), с применением карбоната калия (176 мг, 1,27 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (35 мг, 0,04 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 63 мг продукта. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,59 (s, 3H), 6,40 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 8,61 (s, 2H).

Стадия 3: 5-[3-(4-аминофенил)пирозин-2-ил]-1-метилпиридин-2(1*H*)-он

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (160 мг, 0,51 ммоль), с применением порошка железа (145 мг, 2,59 ммоль) и хлорида аммония (278 мг, 5,19 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 93 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,44-3,58 (m, 3H), 6,38-6,42 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,78 (шир.s, 1H), 8,45-8,56 (m, 2H).

Промежуточное соединение 26

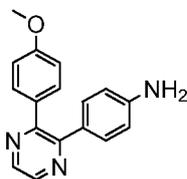
4-[3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил]-2-фторанилин



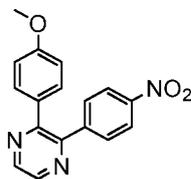
Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-хлорфенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 1) (300 мг, 1,33 ммоль) с пинаколовым эфиром 4-амино-3-фторфенилбороновой кислоты (380 мг, 1,63 ммоль) с применением карбоната калия (552 мг, 3,99 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (109 мг, 0,13 ммоль) в смеси ДМСО и воды (20 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 196 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3,85-3,89 (m, 2H), 6,82-6,86 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,21-7,31 (m, 3H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,56 (s, 2H).

Промежуточное соединение 27

4-[3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил]анилин



15 Стадия 1: 2-(4-метоксифенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (300 мг, 1,28 ммоль) с 4-метоксифенилбороновой кислотой (235 мг, 1,54 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (410 мг, 3,86 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (47 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 298 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3,82

(s, 3H), 6,85 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,66 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 8,19 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,64 (d, $J = 10,2$ Гц, 2H).

Стадия 2: 4-[3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил]анилин

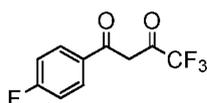
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (277 мг, 0,90 ммоль), с применением порошка железа (151 мг, 2,70 ммоль) и хлорида аммония (482 мг, 9,13 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 199 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 3,76 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,45 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,89 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,10 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,49 (d, $J = 10,2$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 28

4-[5-(4-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]анилин



Стадия 1: 4,4,4-трифтор-1-(4-фторфенил)бутан-1,3-дион



Указанное соединение получали путем взаимодействия 4-фторацетофенона (2,1 г, 15,23 ммоль) с этил-трифторацетатом (2,0 мл, 16,79 ммоль) с применением метоксида натрия (25% в CH_3OH , 1,14 мл, 18,2 ммоль) в метил-*трет*-бутиловом эфире (4,5 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 22, получали 2,10 г продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,53 (s, 1H), 7,10-7,26 (m, 2H), 7,95-8,01 (m, 2H).

Стадия 2: 5-(4-фторфенил)-1-(4-нитрофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол



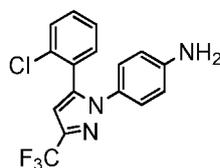
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (1,02 г, 4,35 ммоль), с 4-нитрофенилгидразином (667 мг, 4,35 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 2 получения промежуточного соединения 22, получали 613 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,77 (s, 1H), 7,10 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,23 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 7,50 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,24 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H).

Стадия 3: 4-[5-(4-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]анилин

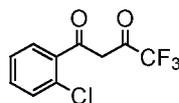
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (511 мг, 1,59 ммоль), с применением порошка железа (266 мг, 4,77 ммоль) и хлорида аммония (850 мг, 15,90 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 314 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,48 (s, 2H), 6,53 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,95 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,30-7,33 (m, 2H).

Промежуточное соединение 29

15 4-[5-(2-хлорфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]анилин

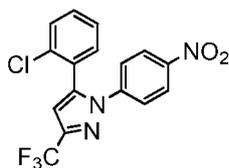


Стадия 1: 1-(2-хлорфенил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-дион



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлорацетофенона (1,10 г, 7,11 ммоль) с этил-трифторацетатом (929 мкл, 7,82 ммоль) с применением метоксида натрия (25% в CH_3OH , 1,84 мл, 8,53 ммоль) в метил-*трет*-бутиловом эфире (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 22, получали 1,05 г продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,57 (s, 1H), 7,32-7,49 (m, 3H), 7,67 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H).

25 Стадия 2: 5-(2-хлорфенил)-1-(4-нитрофенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (1,12 г, 4,86 ммоль), с 4-нитрофенилгидразином (745 мг, 4,86 ммоль) в 2,2,2-трифторэтанол (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 2

5 получения промежуточного соединения 22, получали 813 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,80 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,35-7,47 (m, 4H), 8,16 (d, $J = 9,3$ Гц, 2H).

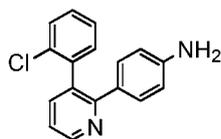
Стадия 3: 4-[5-(2-хлорфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]анилин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (709 мг, 1,93 ммоль), с применением порошка железа (323 мг, 5,79

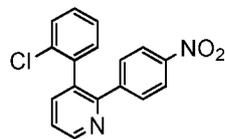
10 ммоль) и хлорида аммония (1,33 г, 19,32 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 412 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,38 (s, 2H), 6,44 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,88 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,40-7,51 (m, 4H); ХИАД-МС (m/z) 338 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 30

15 4-[3-(2-хлорфенил)пиридин-2-ил]анилин



Стадия 1: 3-(2-хлорфенил)-2-(4-нитрофенил)пиридин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 3-бром-2-(4-нитрофенил)пиридина

20 (стадия 1 получения промежуточного соединения 14) (250 мг, 0,89 ммоль) с 2-хлорфенилбороновой кислотой (209 мг, 1,34 ммоль) с применением карбоната калия (371 мг, 2,69 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) (73 мг, 0,08 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 193 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц,

ДМСО-*d*₆) δ 7,40-7,62 (m, 7H), 7,86 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,11 (d, *J* = 9,0 Гц, 2H), 8,79 (d, *J* = 3,0 Гц, 1H).

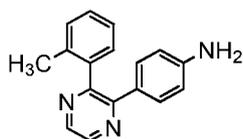
Стадия 2: 4-[3-(2-хлорфенил)пиридин-2-ил]анилин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (184 мг, 0,59 ммоль), с применением порошка железа (165 мг, 2,96 ммоль) и хлорида аммония (316 мг, 5,92 ммоль) в смеси этанола и воды (12 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 127 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 5,17 (s, 2H), 6,31 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,94 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,23-7,32 (m, 4H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H).

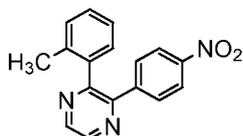
10

Промежуточное соединение 31

4-[3-(2-метилфенил)пиразин-2-ил]анилин



Стадия 1: 2-(2-метилфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



15 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (309 мг, 1,28 ммоль) с *o*-толуилбороновой кислотой (210 мг, 1,54 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (410 мг, 3,86 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) (47 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) при 100°C согласно способу,
20 описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 258 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 2,01 (s, 3H), 7,20-7,33 (s, 4H), 7,58 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 8,10 (d, *J* = 9,0 Гц, 2H), 8,71 (s, 2H); ХИАД-МС (*m/z*) 292 (M+H)⁺.

Стадия 2: 4-[3-(2-метилфенил)пиразин-2-ил]анилин

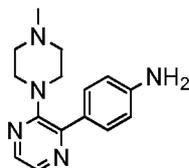
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (223 мг, 0,76 ммоль), с применением порошка железа (128 мг, 2,29 ммоль) и хлорида аммония (410 мг, 7,65 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 1:1) согласно

способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 153 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,89 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,36 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,03 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,20-7,27 (m, 4H), 8,52 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 262 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

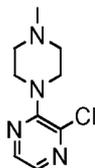
5

Промежуточное соединение 32

4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил]анилин

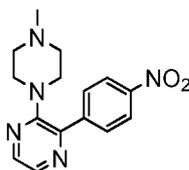


Стадия 1: 2-хлор-3-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразин



10 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (1,0 г, 6,71 ммоль) с *N*-метилпиперазином (988 мг, 9,86 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 7, получали 658 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,40 (s, 3H), 2,58-2,65 (m, 4H), 3,52 (s, 4H), 7,86 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H).

15 Стадия 2: 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



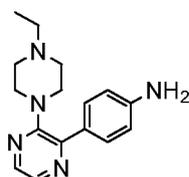
20 Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (300 мг, 1,41 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (422 мг, 1,69 ммоль) с применением карбоната калия (585 мг, 4,23 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (58 мг, 0,07 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) при 80°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 208 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,38 (s, 3H), 2,53 (s, 4H), 3,30 (s, 4H), 8,12-8,21 (m, 4H), 8,32 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H).

Стадия 3: 4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил]анилин

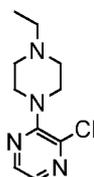
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (200 мг, 0,66 ммоль), с применением порошка железа (186 мг, 3,34 ммоль) и хлорида аммония (358 мг, 6,68 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 129 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,41 (s, 4H), 2,60 (s, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,85 (шир.s, 2H), 6,73 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,74 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,12 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 270 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 33

10 4-[3-(4-этилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил]анилин

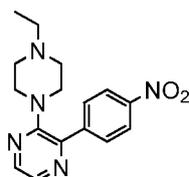


Стадия 1: 2-хлор-3-(4-этилпиперазин-1-ил)пиразин



15 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (1,0 г, 6,71 ммоль) с *N*-этилпиперазином (1,13 г, 9,86 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 7, получали 958 мг продукта; ИЭР-МС (m/z) 227 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



20 Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (300 мг, 1,32 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (396 мг, 1,59 ммоль) с применением карбоната калия (549

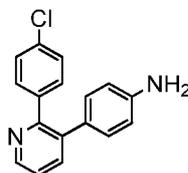
5 мг, 3,97 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (54 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) при 80°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 196 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,14 (t, J = 8,4 Гц, 3H), 2,49-2,56 (m, 6H), 3,31 (s, 4H), 8,10-8,22 (m, 4H), 8,30 (d, J = 8,4 Гц, 2H); ХИАД-МС (m/z) 314 (M+H)⁺.

Стадия 3: 4-[3-(4-этилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил]анилин

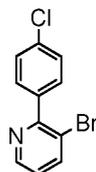
10 Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (190 мг, 0,60 ммоль), с применением порошка железа (169 мг, 3,03 ммоль) и хлорида аммония (324 мг, 6,06 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 108 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,13 (t, J = 6,9 Гц, 3H), 2,48-2,57 (m, 6H), 3,30 (s, 4H), 3,83 (шир.s, 2H), 6,72 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,73 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,09 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 285 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 34

15 4-(2-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил)анилин



Стадия 1: 3-бром-2-(4-хлорфенил)пиридин



20 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дибромпиридина (803 мг, 3,39 ммоль) с 4-хлорфенилбороновой кислотой (530 мг, 3,39 ммоль) с применением карбоната натрия (1,06 г, 10,16 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) (124 мг, 0,17 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 1:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 378 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,12-7,19 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,99 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 4,5 Гц, 1H); ХИАД-МС (m/z) 268 (M)⁺, 270 (M+2H)⁺.

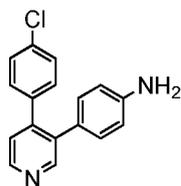
Стадия 2: 4-(2-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил)анилин

Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (203 мг, 0,76 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (264 мг, 0,91 ммоль) с применением карбоната натрия (238 мг, 2,27 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (28 мг, 0,04 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 4:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 137 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 5,20 (s, 2H), 6,48 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,81 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,32 (s, 4H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H); ХИАД-МС (*m/z*) 281 (M+H)⁺.

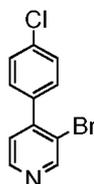
10

Промежуточное соединение 35

4-(4-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил)анилин



Стадия 1: 3-бром-4-(4-хлорфенил)пиридин



15 Указанное соединение получали путем взаимодействия 3,4-дибромпиридина (1,02 г, 4,30 ммоль) с 4-хлорфенилбороновой кислотой (673 мг, 4,30 ммоль) с применением карбоната цезия (2,10 г, 6,45 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) (157 мг, 0,22 ммоль) в смеси ДМСО и воды (20 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 513 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,25 (d, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 8,54 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H); ХИАД-МС (*m/z*) 268 (M)⁺, 270 (M+2H)⁺.

20

Стадия 2: 4-(4-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил)анилин

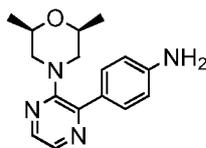
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (251 мг, 0,93 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (326 мг, 1,12 ммоль) с применением карбоната натрия (294

25

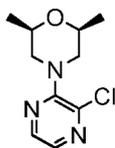
мг, 2,80 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (34 мг, 0,05 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 4:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 123 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 5,20 (s, 2H), 6,47 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,79 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,20 (t, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,33-7,41 (m, 3H), 8,51 (s, 2H).

Промежуточное соединение 36

4-(3-((2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: (2*S*,6*R*)-4-(3-хлорпиразин-2-ил)-2,6-диметилморфолин

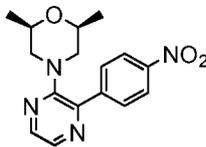


10

Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (200 мг, 1,34 ммоль) с (2*R*,6*S*)-2,6-диметилморфолином (186 мг, 1,61 ммоль) в присутствии карбоната калия (278 мг, 2,01 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 7, получали 252 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,24 (d, *J* = 5,7 Гц, 6H), 2,64 (t, *J* = 11,4 Гц, 2H), 3,85 (d, *J* = 12,3 Гц, 4H), 7,88 (s, 1H), 8,10 (s, 1H); ХИАД-МС (*m/z*) 228 (M+H)⁺.

15

Стадия 2: (2*S*,6*R*)-2,6-диметил-4-(3-(4-нитрофенил)пиразин-2-ил)морфолин



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (252 мг, 1,11 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (330 мг, 1,33 ммоль) с применением карбоната калия (459 мг, 3,32 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (45 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) при 80°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 228

20

мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,11 (d, $J = 5,7$ Гц, 6H), 2,55 (t, $J = 11,1$ Гц, 2H), 3,41 (d, $J = 12,3$ Гц, 2H), 3,64-3,68 (m, 2H), 8,10-8,22 (m, 4H), 8,32 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H).

Стадия 3: 4-(3-((2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)пиразин-2-ил)анилин

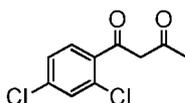
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (215 мг, 0,68 ммоль), с применением порошка железа (190 мг, 3,42 ммоль) и хлорида аммония (366 мг, 6,84 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 137 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,11 (d, $J = 6,3$ Гц, 6H), 2,45 (t, $J = 12,3$ Гц, 2H), 3,48 (d, $J = 12,3$ Гц, 4H), 3,68 (шир.s, 2H), 6,85 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,80 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,11 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 285 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 37

4-(5-(2,4-дихлорфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)анилин

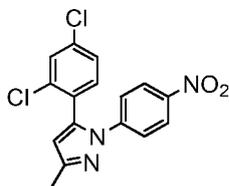


Стадия 1: 1-(2,4-дихлорфенил)бутан-1,3-дион



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,4-дихлорацетофенона (1,03 г, 5,44 ммоль) с этилацетатом (2,1 мл, 21,7 ммоль) в присутствии гидроксида натрия (60% (масс./масс.), 653 мг, 16,3 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 22, получали 561 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,19 (s, 3H), 6,04 (s, 2H), 7,32 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H).

Стадия 2: 5-(2,4-дихлорфенил)-3-метил-1-(4-нитрофенил)-1*H*-пиразол



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (503 мг, 2,17 ммоль), с 4-нитрофенилгидразином (334 мг, 2,17 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (5,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 2 получения промежуточного соединения 22, получали 498 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 2,32 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,56 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H); ИЭР-МС (m/z) 248 (M-H) $^-$.

Стадия 3: 4-(5-(2,4-дихлорфенил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)анилин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (496 мг, 1,42 ммоль), с применением порошка железа (238 мг, 4,27 ммоль) и хлорида аммония (761 мг, 714,2 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 210 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 2,25 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,43 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,79 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,32 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,67 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H); ИЭР-МС (m/z) 318 (M+H) $^+$.

15 Промежуточное соединение 38

4-(3-(2-хлор-4-фторфенил)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: 2-(2-хлор-4-фторфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



20 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (1,0 г, 4,24 ммоль) с 2-хлор-4-фторфенилбороновой кислотой (888 мг, 5,09 ммоль) с применением карбоната натрия (1,35 г, 12,73 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) (151 мг, 0,21 ммоль) в смеси ДМСО и воды (20 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1

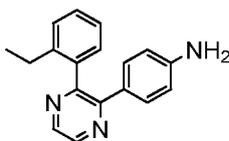
получения промежуточного соединения 1, получали 1,14 г продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,37 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,64-7,69 (m, 1H), 8,20 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,86 (d, $J = 11,4$ Гц, 2H); ХИАД-МС (m/z) 330 (M+H) $^+$.

Стадия 2: 4-(3-(2-хлор-4-фторфенил)пиразин-2-ил)анилин

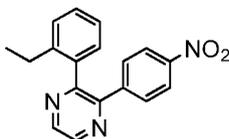
- 5 Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (1,1 г, 3,34 ммоль), с применением порошка железа (559 мг, 10,0 ммоль) и хлорида аммония (1,8 г, 33,36 ммоль) в смеси этанола и воды (50 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 732 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 5,40 (s, 2H), 6,42 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,33 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,43-7,53 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,67 (s, 1H).
- 10

Промежуточное соединение 39

4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: 2-(2-хлор-4-фторфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



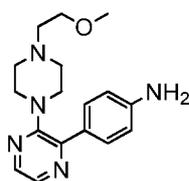
- 15 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (1,0 г, 4,24 ммоль) с 2-этилфенилбороновой кислотой (764 мг, 5,09 ммоль) с применением карбоната натрия (1,35 г, 12,73 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) (151 мг, 0,21 ммоль) в смеси ДМСО и воды (30 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1
- 20 получения промежуточного соединения 1, получали 1,23 г продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,91 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H), 2,33 (q, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,16-7,20 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,13 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,83 (d, $J = 5,4$ Гц, 2H); ХИАД-МС (m/z) 306 (M+H) $^+$.

- 25 Стадия 2: 4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)анилин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (1,2 г, 3,93 ммоль), с применением порошка железа (658 мг, 11,8 ммоль) и хлорида аммония (2,1 г, 39,3 ммоль) в смеси этанола и воды (60 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 790 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,84 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H), 2,26 (q, $J = 7,5$ Гц, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,36 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,17-7,34 (m, 4H), 8,51 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 276 (M+H) $^+$.

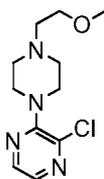
Промежуточное соединение 40

4-(3-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)анилин



10

Стадия 1: 2-хлор-3-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиразин



15

Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (300 мг, 2,01 ммоль) с гидроклоридом 1-(2-метоксиэтил)пиперазина (364 мг, 2,01 ммоль) в присутствии карбоната калия (556 мг, 4,03 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 7, получали 108 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,68-2,73 (m, 6H), 3,37 (s, 3H), 3,52-3,62 (m, 6H), 7,85 (s, 1H), 8,09 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 257 (M+H) $^+$.

Стадия 2: 4-(3-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)анилин

20

Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (100 мг, 0,39 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (102 мг, 0,46 ммоль) с применением карбоната калия (161 мг, 1,17 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (16 мг, 0,02 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) согласно способу,

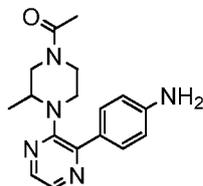
25

описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 98 мг

продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2,19-2,23 (m, 2H), 2,64-2,72 (m, 6H), 3,32-3,36 (m, 7H), 3,60 (шир.s, 2H), 6,74 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

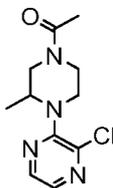
Промежуточное соединение 41

1-(4-(3-(4-аминофенил)пиазин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)этанон



5

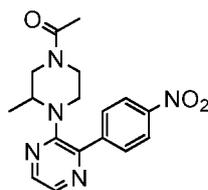
Стадия 1: 1-(4-(3-хлорпиазин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)этанон



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиазина (100 мг, 0,67 ммоль) с 1-(3-метилпиперазин-1-ил)этанолом (119 мг, 0,84 ммоль) в присутствии карбоната цезия (437 мг, 1,34 ммоль) в ацетонитриле (5,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 7, получали 46 мг продукта; ХИАД-МС (m/z) 255 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

Стадия 2: 1-(3-метил-4-(3-(4-нитрофенил)пиазин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (200 мг, 0,78 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (235 мг, 0,94 ммоль) с применением карбоната калия (326 мг, 2,36 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (32 мг, 0,04 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 219 мг продукта; ХИАД-МС (m/z) 342 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

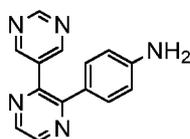
20

Стадия 3: 1-(4-(3-(4-аминофенил)пиазин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)этанон

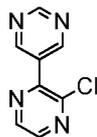
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (200 мг, 0,59 ммоль), с применением порошка железа (164 мг, 2,93 ммоль) и хлорида аммония (313 мг, 5,86 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 147 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,96, 1,02 (d, J = 6,3 Гц, 3H, ротамер), 2,04, 2,10 (s, 3H, ротамер), 2,92-2,96 (m, 2H), 3,07-3,15 (m, 2H), 3,28-3,39 (m, 2H), 3,65-3,72 (m, 1H), 3,82-4,09 (m, 2H), 6,85 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,78 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,13 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 312 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 42

10 4-(3-(пиримидин-5-ил)пиазин-2-ил)анилин

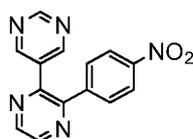


Стадия 1: 5-(3-хлорпиазин-2-ил)пиримидин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиазина (500 мг, 3,36 ммоль) с пиримидин-5-бороновой кислотой (499 мг, 4,03 ммоль) в присутствии карбоната калия (1,39 г, 10,1 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (137 мг, 0,17 ммоль) в смеси ДМСО и воды (20 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 147 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), 9,31 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 193 (M+H)⁺.

Стадия 2: 5-(3-(4-нитрофенил)пиазин-2-ил)пиримидин



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (140 мг, 0,73 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (217 мг, 0,87 ммоль) с применением карбоната калия (301

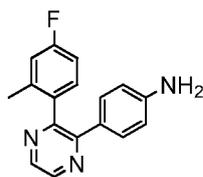
5 мг, 2,18 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (30 мг, 0,04 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 156 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,25 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 8,77 (s, 2H), 8,83 (s, 2H), 9,22 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 280 (M+H) $^+$.

Стадия 3: 4-(3-(пиримидин-5-ил)пиразин-2-ил)анилин

10 Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (150 мг, 0,54 ммоль), с применением порошка железа (150 мг, 2,69 ммоль) и хлорида аммония (287 мг, 5,37 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 97 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3,23 (шир.s, 2H), 6,71 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,25 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 8,60 (d, $J = 12,9$ Гц, 2H), 8,85 (s, 2H), 9,15 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 250 (M+H) $^+$.

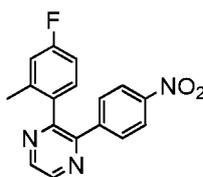
Промежуточное соединение 43

4-(3-(4-фтор-2-метилфенил)пиразин-2-ил)анилин



15

Стадия 1: 2-(4-фтор-2-метилфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



20 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (300 мг, 1,27 ммоль) с 4-фтор-2-метилфенилбороновой кислотой (294 мг, 1,90 ммоль) с применением карбоната калия (528 мг, 13,8 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (52 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 223 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,98 (s, 3H), 7,01 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,21 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,13 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,80 (d, $J = 5,1$ Гц, 2H).

25

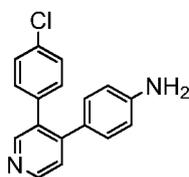
Стадия 2: 4-(3-(4-фтор-2-метилфенил)пиразин-2-ил)анилин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (215 мг, 0,69 ммоль), с применением порошка железа (194 мг, 3,47 ммоль) и хлорида аммония (372 мг, 6,95 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 163 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,90 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 6,40 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,00-7,10 (m, 4H), 7,21-7,26 (m, 1H), 8,53 (s 1H), 8,63 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 280 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

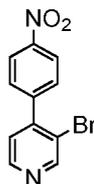
Промежуточное соединение 44

4-(3-(4-хлорфенил)пиридин-4-ил)анилин

10



Стадия 1: 3-бром-4-(4-нитрофенил)пиридин

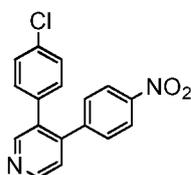


15

20

Указанное соединение получали путем взаимодействия 3,4-дибромпиридина (1,01 г, 4,26 ммоль) с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (1,06 г, 4,26 ммоль) с применением карбоната цезия (2,07 г, 6,39 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (155 мг, 0,21 ммоль) в смеси ДМСО и воды (20 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 455 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,33 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,35 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,64 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,89 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 281 ($\text{M}+2\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 3-(4-хлорфенил)-4-(4-нитрофенил)пиридин



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (451 мг, 1,62 ммоль), с 4-хлорфенилбороновой кислотой (253 мг, 1,62 ммоль) с применением карбоната натрия (514 мг, 4,85 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (59 мг, 0,08 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 4:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 279 мг продукта; ХИАД-МС (m/z) 311 (M+H)⁺.

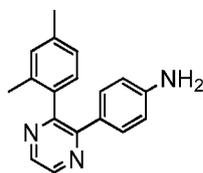
Стадия 3: 4-(3-(4-хлорфенил)пиридин-4-ил)анилин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (221 мг, 0,71 ммоль), с применением порошка железа (119 мг, 2,13 ммоль) и хлорида аммония (380 мг, 7,11 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 113 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 5,28 (s, 2H), 6,43 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,31-7,38 (m, 3H), 8,42 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H); ХИАД-МС (m/z) 281 (M+H)⁺.

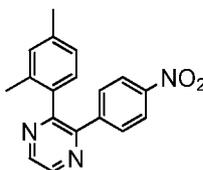
15

Промежуточное соединение 45

4-(3-(2,4-диметилфенил)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: 2-(2,4-диметилфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



20 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (300 мг, 1,27 ммоль) с 2,4-диметилфенилбороновой кислотой (286 мг, 1,91 ммоль) с применением карбоната калия (528 мг, 3,81 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (52 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) согласно способу,
25 описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 298 мг

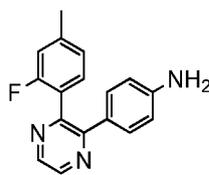
продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,97 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 6,99-7,07 (s, 3H), 7,59 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 8,10 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,68 (s, 2H); ХИАД-МС (m/z) 306 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 4-(3-(2,4-диметилфенил)пиразин-2-ил)анилин

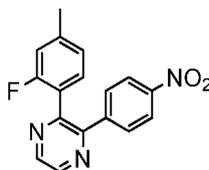
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (290 мг, 0,95 ммоль), с применением порошка железа (265 мг, 4,75 ммоль) и хлорида аммония (508 мг, 9,5 ммоль) в смеси этанола и воды (24 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 243 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,92 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,75 (шир.s, 2H), 6,53 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 276 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 46

4-(3-(2-фтор-4-метилфенил)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: 2-(2-фтор-4-метилфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (300 мг, 1,27 ммоль) с 2-фтор-4-метилфенилбороновой кислотой (294 мг, 1,90 ммоль) с применением карбоната калия (528 мг, 13,8 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (52 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 298 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,33 (s, 3H), 6,95 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,54 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,18 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 8,83 (s, 2H); ИЭР-МС (m/z) 310 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2: 4-(3-(2-фтор-4-метилфенил)пиразин-2-ил)анилин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (290 мг, 0,94 ммоль), с применением порошка железа (262 мг, 4,69 ммоль) и хлорида аммония (501 мг, 9,38 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 163 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 2,34 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,42 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,96 (d, $J = 11,1$ Гц, 1H), 7,05-7,10 (m, 3H), 7,41 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 280 ($M+H$) $^+$.

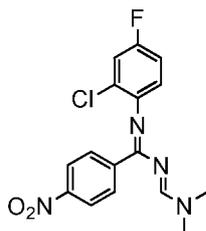
Промежуточное соединение 47

2-(4-аминофенил)-3-(2-хлор-4-фторфенил)пиримидин-4(3H)-он



10

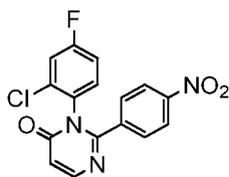
Стадия 1: (*N*)-*N'*-(2-хлор-4-фторфенил)-*N*-((диметиламино)метил)-4-нитробензимидамид



Смесь 4-нитробензонитрила (250 мг, 1,69 ммоль), 2-хлор-4-фторанилина (243 мкл, 2,02 ммоль) и хлорида алюминия (247 мг, 1,86 ммоль) в ТГФ (10 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. Реакцию гасили водой и концентрированной хлороводородной кислотой, после чего экстрагировали продукт этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли ДМФ-ДМА (338 мкл, 2,53 ммоль) при КТ. Смесь кипятили при температуре обратной конденсации в течение ночи, после чего охлаждали до КТ и концентрировали с получением 537 мг неочищенного продукта, который использовали в таком виде на следующей стадии.

20

Стадия 2: 3-(2-хлор-4-фторфенил)-2-(4-нитрофенил)пиримидин-4(3H)-он



В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (537 мг, 1,54 ммоль), в этилацетате (10 мл) при перемешивании добавляли (триметилсилил)кетен (527 мг, 4,62 ммоль) и кипятили смесь при температуре обратной конденсации в течение ночи.

- 5 Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии с получением 236 мг целевого продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,68 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,31 (t, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,75-7,82 (m, 1H), 8,13-8,20 (m, 3H); ХИАД-МС (m/z) 346 (M+H) $^+$.

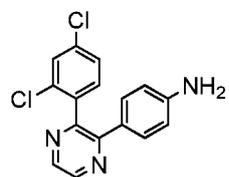
10 Стадия 3: 2-(4-аминофенил)-3-(2-хлор-4-фторфенил)пиримидин-4(3H)-он

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (151 мг, 0,44 ммоль), с применением порошка железа (73 мг, 1,30 ммоль) и хлорида аммония (234 мг, 4,37 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 102

15 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 5,59 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 6,43 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,50-7,63 (m, 2H), 8,05 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H); ХИАД-МС (m/z) 316 (M+H) $^+$.

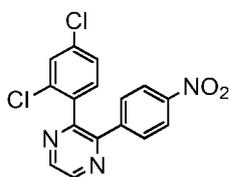
Промежуточное соединение 48

4-(3-(2,4-дихлорфенил)пиразин-2-ил)анилин



20

Стадия 1: 2-(2,4-дихлорфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



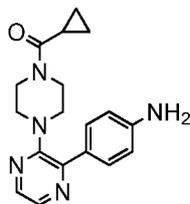
Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (300 мг, 1,27 ммоль) с 2,4-дихлорфенилбороновой кислотой (364 мг, 1,91 ммоль) с применением карбоната калия (528 мг, 3,81 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (52 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 223 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,55-7,68 (m, 5H), 8,20 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,88 (d, $J = 11,1$ Гц, 2H); ХИАД-МС (m/z) 346 (M+H) $^+$.

Стадия 2: 4-(3-(2,4-дихлорфенил)пиразин-2-ил)анилин

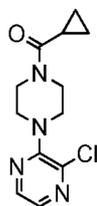
10 Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (220 мг, 0,64 ммоль), с применением порошка железа (177 мг, 3,18 ммоль) и хлорида аммония (339 мг, 6,36 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 162 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 5,41 (s, 2H), 6,42 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,03 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,68 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 316 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 49

(4-(3-(4-аминофенил)пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил)(циклопропил)метанон



Стадия 1: (4-(3-хлорпиразин-2-ил)пиперазин-1-ил)(циклопропил)метанон



20 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (100 мг, 0,67 ммоль) с трифторацетатной солью циклопропил(пиперазин-1-ил)метанона (180 мг, 0,67 ммоль) с применением карбоната калия (93 мг, 0,67 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) при 80°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 7,

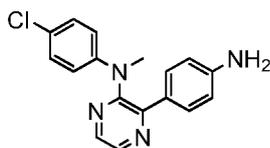
получали 49 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,78-0,82 (m, 2H), 0,98-1,03 (m, 2H), 1,75-1,79 (m, 1H), 3,46-3,550 (m, 4H), 3,80-3,84 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 8,13 (s, 1H).

Стадия 2: (4-(3-(4-аминофенил)пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил)(циклопропил)метанон

Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (250 мг, 0,93 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (246 мг, 1,13 ммоль) с применением карбоната калия (389 мг, 2,81 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (77 мг, 0,09 ммоль) в смеси ДМСО и воды (16 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 198 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,68-0,72 (m, 4H), 1,95-1,99 (m, 1H), 3,07-3,12 (m, 4H), 3,51-3,55 (m, 2H), 3,70-3,74 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 6,62 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 7,71 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,12 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 324 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

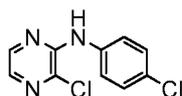
Промежуточное соединение 50

3-(4-аминофенил)-*N*-(4-хлорфенил)-*N*-метилпиразин-2-амин



15

Стадия 1: 3-хлор-*N*-(4-хлорфенил)пиразин-2-амин



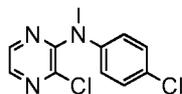
20

25

В раствор 4-хлоранилина (645 мг, 5,06 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) при перемешивании добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (1M, 5,0 мл, 5,06 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь в течение 30 минут при указанной температуре. В реакционную смесь медленно добавляли раствор 2,3-дихлорпиразина (503 мг, 3,38 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакцию гасили водным раствором хлорида аммония (10 мл) и разбавляли смесь водой (10 мл). Водную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Удаляли растворитель при пониженном давлении и очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 63 мг титульного продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,36 (d, $J = 8,7$ Гц,

2H), 7,72 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,92 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 240 ($M+H$)⁺, 242 ($M+2H$)⁺.

Стадия 2: 3-хлор-*N*-(4-хлорфенил)-*N*-метилпиразин-2-амин



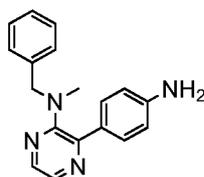
- 5 В перемешиваемую суспензию промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (1,06 г, 4,43 ммоль), в ДМФ (5,0 мл) добавляли гидрид натрия (60% (масс./масс.), 213 мг, 5,32 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь в течение 10-15 минут при КТ. В реакционную смесь добавляли метилиодид (333 мкл, 5,32 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов при КТ. Реакцию гасили водным раствором хлорида аммония (20 мл) и разбавляли смесь водой (10
- 10 мл). Водную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Удаляли растворитель при пониженном давлении с получением 723 мг титульного продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 3,38 (s, 3H), 7,02 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,43 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 254 (M)⁺.

15 Стадия 3: 3-(4-аминофенил)-*N*-(4-хлорфенил)-*N*-метилпиразин-2-амин

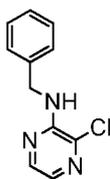
- Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (203 мг, 0,78 ммоль), с 4-аминофенилбороновой кислотой (280 мг, 0,96 ммоль) с применением карбоната натрия (254 мг, 2,39 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (59 мг, 0,08 ммоль) в смеси ДМСО и
- 20 воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 143 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 3,22 (s, 3H), 5,40 (шир.s, 2H), 6,43 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,70 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,10 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,38 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 311 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 51

- 25 3-(4-аминофенил)-*N*-бензил-*N*-метилпиразин-2-амин

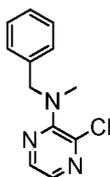


Стадия 1: *N*-бензил-3-хлорпиразин-2-амин



В раствор 2,3-дихлорпиразина (1,0 г, 6,71 ммоль) и бензиламина (880 мкл, 8,05 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (1,4 мл, 10,07 ммоль) и нагревали смесь в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли этилацетатом (50 мл). Органический экстракт промывали 1*n.* HCl (50 мл), затем соевым раствором (30 мл). Концентрировали органический слой при пониженном давлении и очищали полученный таким образом остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 613 мг титального продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 4,57 (d, *J* = 6,3 Гц, 2H), 7,19-7,31 (m, 5H), 7,55 (s, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,96 (s, 1H); ХИАД-МС (*m/z*) 220 (M+H)⁺.

Стадия 2: *N*-бензил-3-хлор-*N*-метилпиразин-2-амин



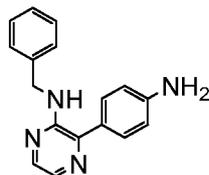
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (599 мг, 2,72 ммоль), с метилиодидом (205 мкл, 3,27 ммоль) в присутствии гидрида натрия (60% (масс./масс.), 130 мг, 3,27 ммоль) согласно способу, описанному на стадии 2 получения промежуточного соединения 50, получали 573 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 3,92 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 7,25-7,38 (m, 5H), 7,91 (s, 1H), 8,21 (s, 1H); ХИАД-МС (*m/z*) 234 (M+H)⁺.

Стадия 3: 3-(4-аминофенил)-*N*-бензил-*N*-метилпиразин-2-амин

Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (333 мг, 1,42 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (498 мг, 1,71 ммоль) с применением карбоната натрия (452 мг, 4,27 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (52 мг, 0,07 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 270 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 2,59 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,10 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,53 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,03 (s, 1H).

Промежуточное соединение 52

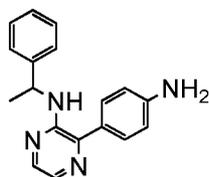
3-(4-аминофенил)-*N*-бензилпиразин-2-амин



Указанное соединение получали путем взаимодействия *N*-бензил-3-хлорпиразин-2-амина (стадия 1 получения промежуточного соединения 51) (203 мг, 0,92 ммоль) с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (323 мг, 1,10 ммоль) с применением карбоната натрия (294 мг, 2,77 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) (66 мг, 0,09 ммоль) в смеси ДМСО и воды (8,0 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 152 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 4,51 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 5,46 (шир. s, 2H), 6,67 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,74-6,78 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,79 (s, 1H); ИЭР-МС (*m/z*) 277 (M+H)⁺.

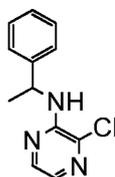
Промежуточное соединение 53

3-(4-аминофенил)-*N*-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин



15

Стадия 1: 3-хлор-*N*-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (2,3 г, 15,4 ммоль) с DL-1-фенилэтанамином (2,16 мл, 17,0 ммоль) с применением *N,N*-диизопропилэтиламина (7,9 мл, 46 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 353 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,53 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 5,19-5,23 (m, 1H), 7,17-7,32 (m, 3H), 7,39 (d, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

20

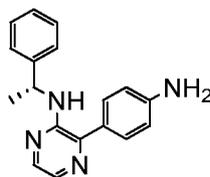
Стадия 2: 3-(4-аминофенил)-*N*-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин

Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (206 мг, 0,88 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (308 мг, 1,06 ммоль) с применением карбоната натрия (280 мг, 2,64 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (63 мг, 0,08 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 105 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,44 (d, *J* = 5,4 Гц, 3H), 5,11-5,12 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 6,06-6,10 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,19-7,41 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,77 (s, 1H).

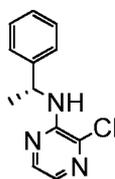
10

Промежуточное соединение 54

(*R*)-3-(4-аминофенил)-*N*-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин



Стадия 1: (*R*)-3-хлор-*N*-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин



15 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (503 мг, 3,37 ммоль) с (*R*)-(+)- α -метилбензиламином (430 мкл, 3,37 ммоль) с применением карбоната калия (1,4 г, 10,1 ммоль) в ДМФ (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 243 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,53 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 5,17-5,23 (m, 1H), 7,17-7,32 (m, 4H), 7,39 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,94 (s, 1H); ХИАД-МС (*m/z*) 234 (M+H)⁺.

20

Стадия 2: (*R*)-3-(4-аминофенил)-*N*-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин

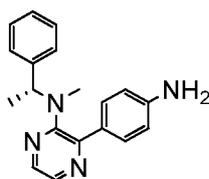
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (232 мг, 0,99 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (435 мг, 1,49 ммоль) с применением карбоната натрия (370 мг, 3,49 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (71 мг, 0,09

25

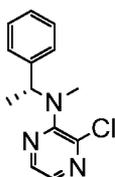
ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 210 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,45 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 5,12-5,18 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 6,09 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 6,67 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,18 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,28 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,34-7,44 (m, 4H), 7,72 (s, 1H), 7,77 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 291 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 55

(*R*)-3-(4-аминофенил)-*N*-метил-*N*-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин



Стадия 1: (*R*)-3-хлор-*N*-метил-*N*-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин



10

Указанное соединение получали путем взаимодействия (*R*)-3-хлор-*N*-(1-фенилэтил)пиразин-2-амина (стадия 1 получения промежуточного соединения 54) (503 мг, 2,15 ммоль) с метилиодидом (180 мкл, 2,79 ммоль) в присутствии гидрида натрия (60% (масс./масс.), 103 мг, 2,58 ммоль) в ДМФ (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 2 получения промежуточного соединения 50, получали 323 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,56 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 2,66 (s, 3H), 5,40-5,44 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 5H), 7,93 (s, 1H), 8,31 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 248 (M+H) $^+$.

15

Стадия 2: (*R*)-3-(4-аминофенил)-*N*-метил-*N*-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин

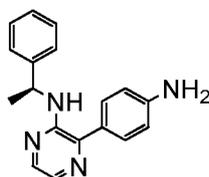
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (302 мг, 1,22 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (530 мг, 1,82 ммоль) с применением карбоната натрия (388 мг, 3,65 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (44 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 183 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,42 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,22-5,26 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,60 (d, $J =$

25

8,4 Гц, 2H), 7,12 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 7,19-7,28 (m, 3H), 7,48 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,02 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 305 (M+H)⁺.

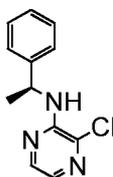
Промежуточное соединение 56

(*S*)-3-(4-аминофенил)-*N*-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин



5

Стадия 1: (*S*)-3-хлор-*N*-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин



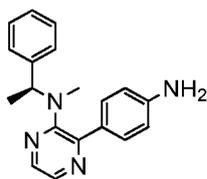
10 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (2,0 г, 13,4 ммоль) с (*S*)-(-)- α -метилбензиламином (4,56 мл, 20,13 ммоль) с применением карбоната калия (5,56 г, 40,2 ммоль) в ДМФ (30 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 2,3 г продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,53 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 5,16-5,23 (m, 1H), 7,17-7,32 (m, 4H), 7,39 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,94 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 234 (M+H)⁺.

Стадия 2: (*S*)-3-(4-аминофенил)-*N*-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин

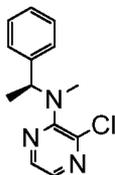
15 Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (250 мг, 1,07 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (374 мг, 1,28 ммоль) с применением карбоната натрия (340 мг, 3,20 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (38 мг, 0,05 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 1
20 получения промежуточного соединения 1, получали 190 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,45 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 5,12-5,16 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 6,12 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 6,67 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,19 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,28 (t, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,78 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 291 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 57

25 (*S*)-3-(4-аминофенил)-*N*-метил-*N*-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин



Стадия 1: (*S*)-3-хлор-*N*-метил-*N*-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин



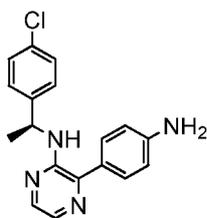
Указанное соединение получали путем взаимодействия (*S*)-3-хлор-*N*-(1-фенилэтил)пиразин-2-амина (стадия 1 получения промежуточного соединения 56) (503 мг, 2,15 ммоль) с метилиодидом (180 мкл, 2,79 ммоль) в присутствии гидрида натрия (60% (масс./масс.), 103 мг, 2,58 ммоль) в ДМФ (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 2 получения промежуточного соединения 50, получали 402 мг продукта; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,53 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 2,63 (s, 3H), 5,37-5,42 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 5H), 7,91 (s, 1H), 8,19 (s, 1H); ХИАД-МС (*m/z*) 248 (M+H)⁺.

Стадия 2: (*S*)-3-(4-аминофенил)-*N*-метил-*N*-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин

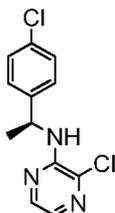
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (302 мг, 1,22 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (425 мг, 1,46 ммоль) с применением карбоната натрия (388 мг, 3,65 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (44 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 230 мг продукта; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,42 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,22-5,28 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,12 (d, *J* = 6,9 Гц, 2H), 7,20-7,28 (m, 3H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,02 (s, 1H); ИЭР-МС (*m/z*) 305 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 58

(*S*)-3-(4-аминофенил)-*N*-(1-(4-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин



Стадия 1: (S)-3-хлор-N-(1-(4-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин



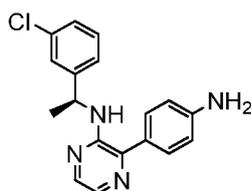
5 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (320 мг, 2,15 ммоль) с (S)-1-(4-хлорфенил)этанамин (456 мкл, 3,22 ммоль) с применением карбоната калия (890 мг, 6,44 ммоль) в ДМФ (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 243 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,49 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H), 5,13-5,17 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,39 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,54 (s, 1H); ХИАД-МС (*m/z*) 269 (M+H)⁺.

10 Стадия 2: (S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(4-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин

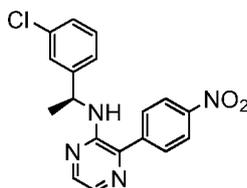
15 Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (253 мг, 0,94 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (330 мг, 1,13 ммоль) с применением карбоната натрия (300 мг, 2,83 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (67 мг, 0,09 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 162 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,43 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 5,08-5,12 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 6,24 (d, *J* = 6,9 Гц, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,73 (d, *J* = 7,5 Гц, 2H), 8,31 (s, 1H); ХИАД-МС (*m/z*) 325 (M+H)⁺.

20 Промежуточное соединение 59

(S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(3-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин



Стадия 1: (*S*)-*N*-(1-(3-хлорфенил)этил)-3-(4-нитрофенил)пиразин-2-амин



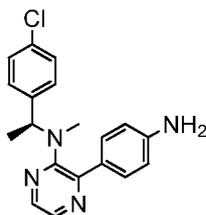
Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина
 5 (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (101 мг, 0,43 ммоль) с гидрохлоридом
 (*S*)-1-(3-хлорфенил)этанамин (82 мг, 0,43 ммоль) с применением фторида цезия (268 мг,
 1,71 ммоль) в ДМСО (6,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения
 промежуточного соединения 51, получали 106 мг продукта; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆)
 δ 1,45 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 5,17-5,21 (m, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,23-7,35 (m, 3H), 7,45 (s, 1H),
 10 7,88 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 9,6 Гц, 3H), 8,37 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H).

Стадия 2: (*S*)-3-(4-аминофенил)-*N*-(1-(3-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин

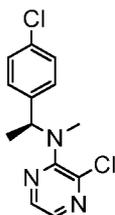
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения,
 полученного на стадии 1 (101 мг, 0,28 ммоль), с применением порошка железа (48 мг, 0,85
 ммоль) и хлорида аммония (152 мг, 2,85 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно
 15 способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 79 мг
 продукта; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,42 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 5,08-5,12 (m, 1H), 5,44 (s,
 2H), 6,28-6,33 (m, 1H), 6,65-7,69 (m, 2H), 7,21-7,32 (m, 3H), 7,41-7,45 (m, 3H), 7,74 (d, *J* = 7,8
 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 60

20 (*S*)-3-(4-аминофенил)-*N*-(1-(4-хлорфенил)этил)-*N*-метилпиразин-2-амин



Стадия 1: (S)-3-хлор-N-(1-(4-хлорфенил)этил)-N-метилпиразин-2-амин

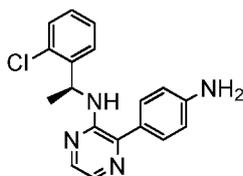


- Указанное соединение получали путем взаимодействия (S)-3-хлор-N-(1-(4-хлорфенил)этил)пиразин-2-амина (стадия 1 получения промежуточного соединения 51) (371 мг, 1,38 ммоль) с метилиодидом (130 мкл, 2,08 ммоль) в присутствии гидроксида натрия (60% (масс./масс.), 83 мг, 2,08 ммоль) согласно способу, описанному на стадии 2 получения промежуточного соединения 50, получали 352 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,54 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 2,66 (s, 3H), 5,35-5,40 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,22 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 283 (M+H) $^+$.
- 10 Стадия 2: (S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(4-хлорфенил)этил)-N-метилпиразин-2-амин

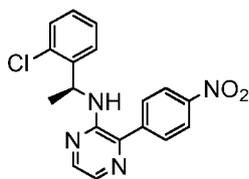
- Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (341 мг, 1,20 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (422 мг, 1,45 ммоль) с применением карбоната натрия (381 мг, 3,60 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (43 мг, 0,06 ммоль) в ДМСО (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 162 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,40 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,25-5,28 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,58 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,14 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,32 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,46 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,02 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 338 (M+H) $^+$.

20 Промежуточное соединение 61

(S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(2-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин



Стадия 1: (S)-N-(1-(2-хлорфенил)этил)-3-(4-нитрофенил)пиразин-2-амин



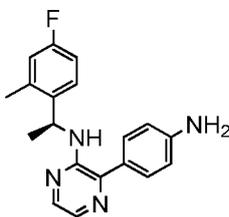
Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (202 мг, 0,86 ммоль) с гидрохлоридом (S)-1-(2-хлорфенил)этанамин (198 мг, 1,03 ммоль) с применением фторида цезия (390 мг, 2,57 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 219 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,42 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 5,42-5,49 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,48 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,7 Гц, 3H), 8,37 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H).

10 Стадия 2: (S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(2-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (192 мг, 0,54 ммоль), с применением порошка железа (90 мг, 1,62 ммоль) и хлорида аммония (290 мг, 5,41 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 140 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,43 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 5,37-5,45 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 6,33 (d, *J* = 6,9 Гц, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,73 (d, *J* = 5,1 Гц, 2H); ХИАД-МС (*m/z*) 325 (M+H)⁺.

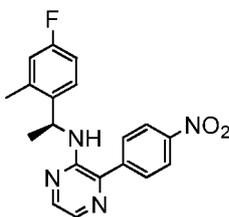
Промежуточное соединение 62

(S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(4-фтор-2-метилфенил)этил)пиразин-2-амин



20

Стадия 1: (S)-N-(1-(4-фтор-2-метилфенил)этил)-3-(4-нитрофенил)пиразин-2-амин



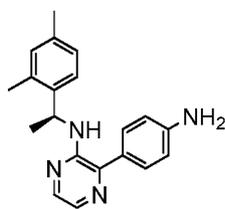
Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с гидрохлоридом (S)-1-(4-фтор-2-метилфенил)этанамина (197 мг, 1,03 ммоль) с применением фторида цезия (523 мг, 3,44 ммоль) в ДМСО (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 190 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,37 (d, *J* = 7,5 Гц, 3H), 2,42 (s, 3H), 5,26-5,30 (m, 1H), 6,88-6,95 (m, 3H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,95-8,01 (m, 3H), 8,36 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H); ИЭР-МС (*m/z*) 353 (M+H)⁺.

Стадия 2: (S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(4-фтор-2-метилфенил)этил)пиразин-2-амин

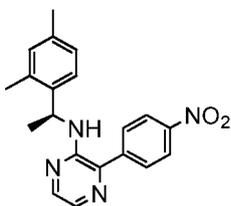
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (181 мг, 0,51 ммоль), с применением порошка железа (86 мг, 1,54 ммоль) и хлорида аммония (275 мг, 5,14 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 130 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,37 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,18-5,22 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 6,16 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,91-6,95 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,1 Гц, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,75 (s, 1H); ХИАД-МС (*m/z*) 323 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 63

(S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(2,4-диметилфенил)этил)пиразин-2-амин



Стадия 1: (S)-N-(1-(2,4-диметилфенил)этил)-3-(4-нитрофенил)пиразин-2-амин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с гидрохлоридом (S)-1-(2,4-диметилфенил)этанамина (176 мг, 0,95 ммоль) с применением фторида цезия (523 мг, 3,44 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 216 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆)

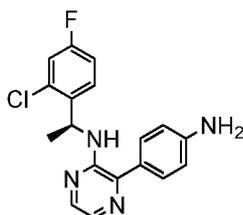
δ 1,36 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,26-5,30 (m, 1H), 6,82-6,92 (m, 3H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,7$ Гц, 3H), 8,36 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H); ХИАД-МС (m/z) 349 (M+H)⁺.

Стадия 2: (*S*)-3-(4-аминофенил)-*N*-(1-(2,4-диметилфенил)этил)пиразин-2-амин

- 5 Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (209 мг, 0,60 ммоль), с применением порошка железа (100 мг, 1,80 ммоль) и хлорида аммония (320 мг, 5,99 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 140 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,37 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 10 5,20-5,24 (m, 1H), 5,56 (шир.s, 2H), 5,97-6,02 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,92 (s, 2H), 7,23 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,78 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 319 (M+H)⁺.

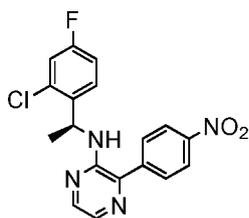
Промежуточное соединение 64

(*S*)-3-(4-аминофенил)-*N*-(1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)пиразин-2-амин



15

Стадия 1: (*S*)-*N*-(1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)-3-(4-нитрофенил)пиразин-2-амин



20

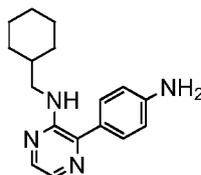
Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с гидрхлоридом (*S*)-1-(2-хлор-4-фторфенил)этанамин (217 мг, 1,03 ммоль) с применением фторида цезия (524 мг, 3,44 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 103 мг продукта. Продукт использовали в таком виде на следующей стадии без определения характеристик.

Стадия 2: (*S*)-3-(4-аминофенил)-*N*-(1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)пиразин-2-амин

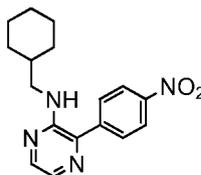
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (98 мг, 0,26 ммоль), с применением порошка железа (44 мг, 0,79 ммоль) и хлорида аммония (140 мг, 2,63 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 62 мг продукта. Продукт использовали в таком виде на следующей стадии без определения характеристик.

Промежуточное соединение 65

3-(4-аминофенил)-*N*-(циклогексилметил)пиразин-2-амин



10 Стадия 1: *N*-(циклогексилметил)-3-(4-нитрофенил)пиразин-2-амин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с циклогексилметанаминном (146 мг, 1,29 ммоль) с применением фторида цезия (392 мг, 2,58 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 121 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,85-0,95 (m, 2H), 1,07-1,17 (m, 3H), 1,51-1,80 (m, 6H), 3,14 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 6,64-6,68 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H); ХИАД-МС (m/z) 311 (M-H) $^+$.

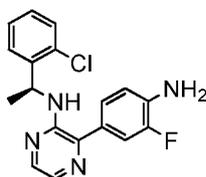
20 Стадия 2: 3-(4-аминофенил)-*N*-(циклогексилметил)пиразин-2-амин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (115 мг, 0,37 ммоль), с применением порошка железа (62 мг, 1,10 ммоль) и хлорида аммония (197 мг, 3,68 ммоль) в смеси этанола и воды (12 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 84 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,88-0,93 (m, 3H), 1,12-1,18 (m, 3H), 1,60-1,76 (m,

5Н), 3,12 (t, $J = 5,7$ Гц, 2Н), 5,42 (s, 2Н), 6,02-6,06 (m, 1Н), 6,64 (d, $J = 8,4$ Гц, 2Н), 7,33 (d, $J = 9,0$ Гц, 2Н), 7,69 (s, 1Н), 7,82 (s, 1Н); ИЭР-МС (m/z) 283 (M+H)⁺.

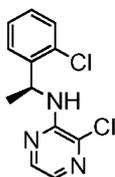
Промежуточное соединение 66

(*S*)-3-(4-амино-3-фторфенил)-*N*-(1-(2-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин



5

Стадия 1: (*S*)-3-хлор-*N*-(1-(2-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин



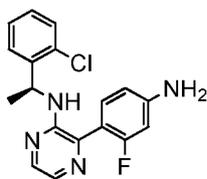
10 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (130 мг, 0,87 ммоль) с гидрохлоридом (*S*)-1-(2-хлорфенил)этанамин (250 мг, 1,31 ммоль) с применением фторида цезия (530 мг, 3,48 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 159 мг продукта; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,51 (d, $J = 6,9$ Гц, 3Н), 5,42-5,47 (m, 1Н), 7,21-7,30 (m, 3Н), 7,37-7,42 (m, 2Н), 7,48-7,56 (m, 2Н), 7,92 (s, 1Н).

Стадия 2: (*S*)-3-(4-амино-3-фторфенил)-*N*-(1-(2-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин

15 Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (151 мг, 0,56 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-амино-3-фторфенилбороновой кислоты (160 мг, 0,68 ммоль) с применением карбоната натрия (180 мг, 1,69 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (46 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (8,0 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1
20 получения промежуточного соединения 1, получали 159 мг продукта; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,43 (d, $J = 6,6$ Гц, 3Н), 3,94 (s, 1Н), 5,38-5,42 (m, 1Н), 5,51 (s, 2Н), 6,60 (d, $J = 6,6$ Гц, 1Н), 6,83-6,91 (m, 1Н), 7,19-7,25 (m, 2Н), 7,36-7,41 (m, 2Н), 7,46 (d, $J = 5,7$ Гц, 1Н), 7,72-7,78 (m, 2Н); ИЭР-МС (m/z) 343 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 67

25 (*S*)-3-(4-амино-2-фторфенил)-*N*-(1-(2-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин



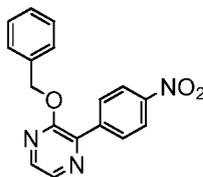
Указанное соединение получали путем взаимодействия (S)-3-хлор-N-(1-(2-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин (стадия 1 получения промежуточного соединения 66) (206 мг, 0,77 ммоль) с пинаколовым эфиром 4-амино-2-фторфенилбороновой кислоты (273 мг, 1,15 ммоль) с применением карбоната натрия (244 мг, 2,30 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (63 мг, 0,08 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 149 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,37 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 5,38-5,43 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 6,27 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 6,39-6,51 (m, 2H), 7,09-7,23 (m, 3H), 7,35 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,81 (s, 1H); ИЭР-МС (*m/z*) 343 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 68

4-(3-(бензилокси)пиразин-2-ил)анилин



15 Стадия 1: 2-(бензилокси)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (109 мг, 0,46 ммоль) с бензиловым спиртом (72 мкл, 0,69 ммоль) с применением фторида цезия (280 мг, 1,84 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 96 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 5,52 (s, 2H), 7,36-7,40 (m, 3H), 7,45-7,49 (m, 2H), 8,31-8,35 (m, 5H), 8,44 (s, 1H); ХИАД-МС (*m/z*) 308 (M+H)⁺.

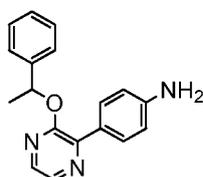
Стадия 2: 4-(3-(бензилокси)пиразин-2-ил)анилин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (89 мг, 0,29 ммоль), с применением порошка железа (49 мг, 0,87 ммоль) и хлорида аммония (155 мг, 2,89 ммоль) в смеси этанола и воды (12 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 72 мг
5 продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 5,46 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,58 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,36-7,41 (m, 3H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,85 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,20 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 278 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

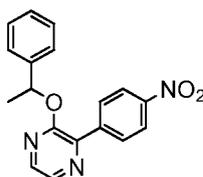
Промежуточное соединение 69

4-(3-(1-фенилэтокси)пиразин-2-ил)анилин

10



Стадия 1: 2-(4-нитрофенил)-3-(1-фенилэтокси)пиразин



15

Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с 1-фенилэтанолом (156 мкл, 1,29 ммоль) с применением фторида цезия (392 мг, 2,58 ммоль) в ДМСО (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 196 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,64 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 6,28-6,32 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 3H), 7,42 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,35 (s, 5H); ХИАД-МС (m/z) 322 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

Стадия 2: 4-(3-(1-фенилэтокси)пиразин-2-ил)анилин

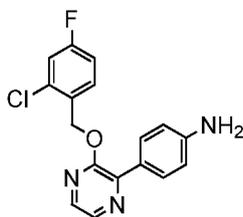
25

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (189 мг, 0,59 ммоль), с применением порошка железа (99 мг, 1,76 ммоль) и хлорида аммония (315 мг, 5,88 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 141
мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,63 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 5,67 (шир.s, 2H), 6,25

(d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,24-7,43 (m, 5H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Гц, 3H), 8,14 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 292 (M+H)⁺.

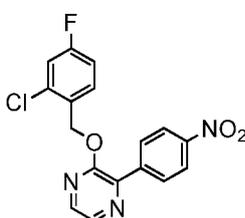
Промежуточное соединение 70

4-(3-((2-хлор-4-фторбензил)окси)пиразин-2-ил)анилин



5

Стадия 1: 2-((2-хлор-4-фторбензил)окси)-3-(4-нитрофенил)пиразин



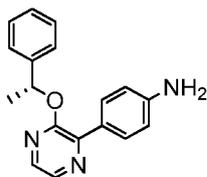
Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с 2-хлор-4-фторбензиловым спиртом (152 мкл, 0,94 ммоль) с применением фторида цезия (261 мг, 1,72 ммоль) в ДМСО (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 261 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 5,56 (s, 2H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H), 8,28-8,37 (m, 5H), 8,46 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 360 (M+H)⁺.

15 Стадия 2: 4-(3-((2-хлор-4-фторбензил)окси)пиразин-2-ил)анилин

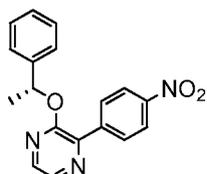
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (249 мг, 0,69 ммоль), с применением порошка железа (116 мг, 2,08 ммоль) и хлорида аммония (370 мг, 6,92 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 120 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 5,49 (s, 2H), 5,58 (шир.s, 2H), 6,58 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,64 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,23 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 330 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 71

(*R*)-4-(3-(1-фенилэтокси)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: (*R*)-2-(4-нитрофенил)-3-(1-фенилэтокси)пиразин



- 5 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с (*R*)-1-фенилэтанолом (109 мкл, 0,95 ммоль) с применением фторида цезия (326 мг, 2,15 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 211 мг продукта; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,64 (d, *J* = 6,3 Гц, 3Н), 6,29 (d, *J* = 6,3 Гц, 1Н), 7,23-7,36 (m, 3Н), 7,42 (d, *J* = 6,9 Гц, 2Н), 8,24 (s, 1Н), 8,35 (s, 5Н).
- 10

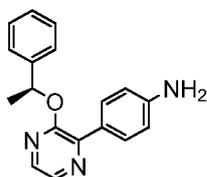
Стадия 2: (*R*)-4-(3-(1-фенилэтокси)пиразин-2-ил)анилин

- Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (204 мг, 0,70 ммоль), с применением порошка железа (118 мг, 2,10 ммоль) и хлорида аммония (374 мг, 70,0 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 142 мг продукта; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,64 (d, *J* = 6,3 Гц, 3Н), 5,56 (шир.s, 2Н), 6,25 (d, *J* = 6,9 Гц, 1Н), 6,63 (d, *J* = 8,4 Гц, 2Н), 7,24-7,44 (m, 5Н), 7,89-7,93 (m, 3Н), 8,14 (s, 1Н); ХИАД-МС (*m/z*) 292 (M+H)⁺.
- 15

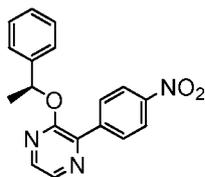
20

Промежуточное соединение 72

(*S*)-4-(3-(1-фенилэтокси)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: (*S*)-2-(4-нитрофенил)-3-(1-фенилэтокси)пиразин



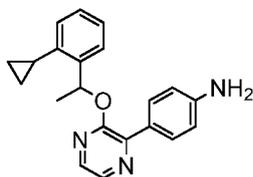
Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с (*S*)-1-фенилэтанолом (114 мкл, 0,91 ммоль) с применением фторида цезия (325 мг, 2,15 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 130 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,66 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 6,29-6,33 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,35 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,37 (s, 5H); ХИАД-МС (m/z) 322 (M+H) $^+$.

10 Стадия 2: (*S*)-4-(3-(1-фенилэтокси)пиразин-2-ил)анилин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (120 мг, 0,41 ммоль), с применением порошка железа (69 мг, 1,23 ммоль) и хлорида аммония (220 мг, 4,11 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 87 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,63 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 5,56 (s, 2H), 6,23-6,27 (m, 1H), 6,63 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,26 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,34 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,42 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,89-7,93 (m, 3H), 8,14 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 292 (M+H) $^+$.

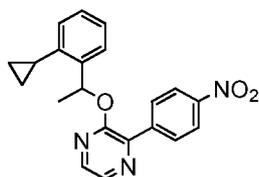
Промежуточное соединение 73

4-(3-(1-(2-циклопропилфенил)этокси)пиразин-2-ил)анилин



20

Стадия 1: 2-(1-(2-циклопропилфенил)этокси)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (400 мг, 1,69 ммоль) с 1-(2-циклопропилфенил)этанолом (275 мг, 1,69 ммоль) с применением фторида цезия (770 мг, 5,07 ммоль) в ДМСО (15 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 260 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,59-0,63 (m, 1H), 0,73-0,77 (m, 1H), 0,89-0,94 (m, 2H), 1,67 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 2,09-2,13 (m, 1H), 6,76-6,81 (m, 1H), 7,00-7,03 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,31-7,35 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,33-8,37 (m, 5H); ХИАД-МС (m/z) 362 (M+H) $^+$.

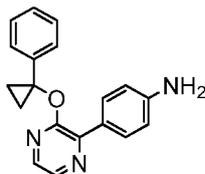
Стадия 2: 4-(3-(1-(2-циклопропилфенил)этокси)пиразин-2-ил)анилин

10 Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (200 мг, 0,55 ммоль), с применением порошка железа (92 мг, 1,65 ммоль) и хлорида аммония (296 мг, 5,53 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 140 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,60-0,64 (m, 1H), 0,74-0,78 (m, 1H), 0,90-0,95 (m, 2H), 1,64 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 2,11-2,15 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 6,64 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,72-6,76 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,89-7,96 (m, 3H), 8,12 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 332 (M+H) $^+$.

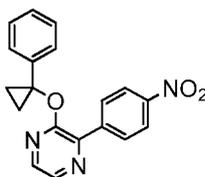
Промежуточное соединение 74

4-(3-(1-фенилциклопропокси)пиразин-2-ил)анилин

20



Стадия 1: 2-(4-нитрофенил)-3-(1-фенилциклопропокси)пиразин



25 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (151 мг, 0,64 ммоль) с 1-фенилциклопропанолом (129 мг, 0,96 ммоль) с применением фторида цезия (389 мг, 2,56 ммоль) в ДМСО (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения

промежуточного соединения 51, получали 76 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,39-1,43 (m, 2H), 1,49-1,53 (m, 2H), 7,20-7,28 (m, 5H), 8,21 (s, 1H), 8,30-8,41 (m, 5H).

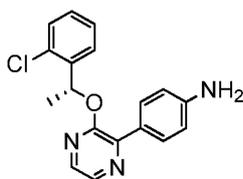
Стадия 2: 4-(3-(1-фенилциклопропокси)пиразин-2-ил)анилин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (72 мг, 0,22 ммоль), с применением порошка железа (36 мг, 0,64 ммоль) и хлорида аммония (116 мг, 2,16 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 65 мг продукта. Продукт использовали в таком виде на следующей стадии без определения характеристик.

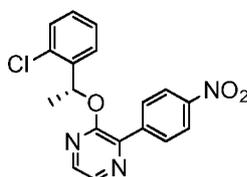
10

Промежуточное соединение 75

(*R*)-4-(3-(1-(2-хлорфенил)этокси)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: (*R*)-2-(1-(2-хлорфенил)этокси)-3-(4-нитрофенил)пиразин



15 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (300 мг, 1,27 ммоль) с (*R*)-1-(2-хлорфенил)этанолом (209 мг, 1,33 ммоль) с применением фторида цезия (580 мг, 3,82 ммоль) в ДМСО (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 374 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6)
20 δ 1,66 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 6,50-6,54 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 3H), 7,44-7,49 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,38 (s, 4H).

Стадия 2: (*R*)-4-(3-(1-(2-хлорфенил)этокси)пиразин-2-ил)анилин

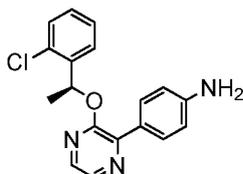
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (366 мг, 1,03 ммоль), с применением порошка железа (172 мг, 3,08 ммоль) и хлорида аммония (550 мг, 10,28 ммоль) в смеси этанола и воды (25 мл, 5:1)
25

согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 230 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,64 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 5,58 (s, 2H), 6,45-6,50 (m, 1H), 6,64 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 2H), 7,90-7,95 (m, 3H), 8,15 (s, 1H).

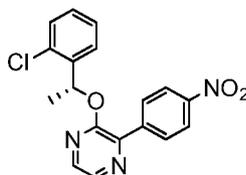
5

Промежуточное соединение 76

(*S*)-4-(3-(1-(2-хлорфенил)этокси)пиазин-2-ил)анилин



Стадия 1: (*S*)-2-(1-(2-хлорфенил)этокси)-3-(4-нитрофенил)пиазин



10 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиазина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (300 мг, 1,27 ммоль) с (*S*)-1-(2-хлорфенил)этанолом (209 мг, 1,33 ммоль) с применением фторида цезия (580 мг, 3,82 ммоль) в ДМСО (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 398 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6)
15 δ 1,66 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 6,50-6,54 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,38 (s, 5H).

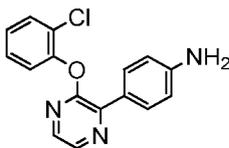
Стадия 2: (*S*)-4-(3-(1-(2-хлорфенил)этокси)пиазин-2-ил)анилин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (392 мг, 1,10 ммоль), с применением порошка железа (185 мг, 3,30
20 ммоль) и хлорида аммония (589 мг, 11,01 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 246 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,64 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 5,57 (s, 2H), 6,44-6,48 (m, 1H), 6,64 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,89-7,95 (m, 3H), 8,14 (s, 1H).

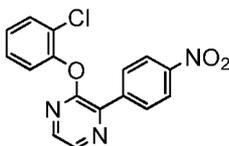
25

Промежуточное соединение 77

4-(3-(2-хлорфенокси)пирозин-2-ил)анилин



Стадия 1: 2-(2-хлорфенокси)-3-(4-нитрофенил)пирозин



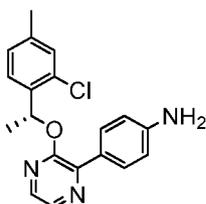
- 5 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пирозина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (200 мг, 0,85 ммоль) с 2-хлорфенолом (131 мг, 1,02 ммоль) с применением карбоната цезия (415 мг, 1,27 ммоль) в ДМСО (5,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 151 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,34-7,40 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,63 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,41 (s, 4H), 8,60 (s, 1H).

Стадия 2: 4-(3-(2-хлорфенокси)пирозин-2-ил)анилин

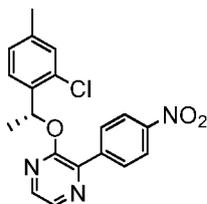
- 15 Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (151 мг, 0,46 ммоль), с применением порошка железа (129 мг, 2,30 ммоль) и хлорида аммония (247 мг, 4,61 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 89 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 5,62 (s, 2H), 6,66 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,90-7,97 (m, 3H), 8,35 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 298 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 78

- 20 (*R*)-4-(3-(1-(2-хлор-4-метилфенил)этокси)пирозин-2-ил)анилин



Стадия 1: (*R*)-2-(1-(2-хлор-4-метилфенил)этокси)-3-(4-нитрофенил)пирозин



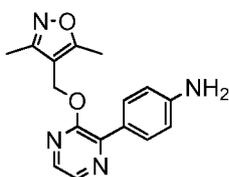
Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с (R)-1-(2-хлор-4-метилфенил)этанолом (147 мг, 0,86 ммоль) с применением фторида цезия (392 мг, 2,58 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 161 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,64 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 2,26 (s, 3H), 6,46-6,50 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,37 (s, 5H); ХИАД-МС (m/z) 370 (M+H) $^+$.

Стадия 2: (R)-4-(3-(1-(2-хлор-4-метилфенил)этокси)пиразин-2-ил)анилин

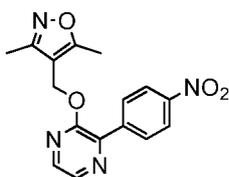
10 Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (188 мг, 0,51 ммоль), с применением порошка железа (85 мг, 1,52 ммоль) и хлорида аммония (272 мг, 5,08 ммоль) в смеси этанола и воды (12 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 140 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,61 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 2,25 (s, 3H), 5,55 (s, 2H), 6,41-6,45 (m, 1H), 6,63 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,87-7,91 (m, 3H), 8,13 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 340 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 79

4-(3-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метокси)пиразин-2-ил)анилин



20 Стадия 1: 3,5-диметил-4-(((3-(4-нитрофенил)пиразин-2-ил)окси)метил)изоксазол



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (112 мг, 0,48 ммоль) с (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метанолом (61 мг, 0,48 ммоль) с применением фторида цезия (216 мг, 1,43 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 109 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 2,22 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 8,22 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,32-8,38 (m, 3H), 8,43 (s, 1H).

Стадия 2: 4-(3-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метокси)пиразин-2-ил)анилин

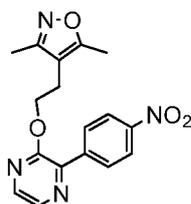
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (102 мг, 0,31 ммоль), с применением порошка железа (52 мг, 0,94 ммоль) и хлорида аммония (167 мг, 3,13 ммоль) в смеси этанола и воды (12 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 56 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 2,23 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,57 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,79 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,21 (s, 1H).

Промежуточное соединение 80

15 4-(3-(2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)этокси)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: 3,5-диметил-4-(2-((3-(4-нитрофенил)пиразин-2-ил)окси)этил)изоксазол



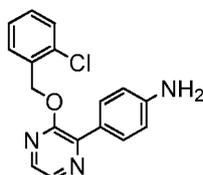
Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)этанолом (121 мг, 0,86 ммоль) с применением фторида цезия (392 мг, 2,58 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 149 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 2,10 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,84 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 4,51 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 8,18 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,28-8,33 (m, 3H), 8,40 (s, 1H).

Стадия 2: 4-(3-(2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)этокси)пиразин-2-ил)анилин

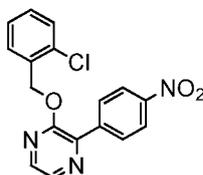
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (141 мг, 0,41 ммоль), с применением порошка железа (70 мг, 1,24 ммоль) и хлорида аммония (221 мг, 4,14 ммоль) в смеси этанола и воды (12 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 121 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 2,14 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,83 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 4,45 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,58 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,16 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 311 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 81

10 4-(3-((2-хлорбензил)окси)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: 2-((2-хлорбензил)окси)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с 2-хлорбензиловым спиртом (123 мг, 0,86 ммоль) с применением фторида цезия (392 мг, 2,58 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 110 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 5,59 (s, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 2H), 8,28-8,32 (m, 5H), 8,46 (s, 1H).

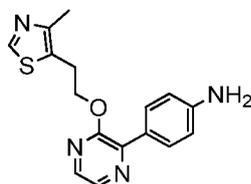
20 Стадия 2: 4-(3-((2-хлорбензил)окси)пиразин-2-ил)анилин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (101 мг, 0,29 ммоль), с применением порошка железа (49 мг, 0,88 ммоль) и хлорида аммония (158 мг, 2,95 ммоль) в смеси этанола и воды (12 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 78 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 5,52 (s, 4H), 6,58 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,37-7,41 (m,

2H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,22 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 312 (M+H)⁺.

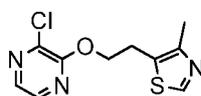
Промежуточное соединение 82

4-(3-(2-(4-метилтиазол-5-ил)этокси)пирозин-2-ил)анилин



5

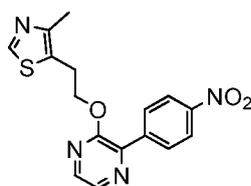
Стадия 1: 5-(2-((3-хлорпирозин-2-ил)окси)этил)-4-метилтиазол



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпирозина (200 мг, 1,34 ммоль) с 2-(4-метилтиазол-5-ил)этанолом (230 мг, 1,61 ммоль) с применением фторида цезия (612 мг, 4,01 ммоль) в ДМСО (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 326 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 2,46 (s, 3H), 3,31 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 4,55 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 7,93-8,01 (m, 2H), 8,63 (s, 1H).

10

Стадия 2: 4-метил-5-(2-((3-(4-нитрофенил)пирозин-2-ил)окси)этил)тиазол



15

Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (160 мг, 0,63 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (187 мг, 0,75 ммоль) с применением карбоната калия (259 мг, 1,88 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (26 мг, 0,03 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 96 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 2,27 (s, 3H), 3,32 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 4,61 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 8,16 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,26-8,33 (m, 3H), 8,41 (s, 1H), 8,83 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 343 (M+H)⁺.

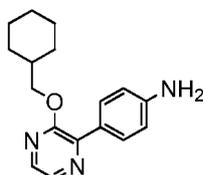
20

Стадия 3: 4-(3-(2-(4-метилтиазол-5-ил)этокси)пиазин-2-ил)анилин

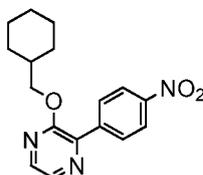
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (90 мг, 0,26 ммоль), с применением порошка железа (73 мг, 1,31 ммоль) и хлорида аммония (141 мг, 2,63 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 56 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 2,32 (s, 3H), 3,31 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 4,54 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,56 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,73 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,84 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 313 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 83

10 4-(3-(циклогексилметокси)пиазин-2-ил)анилин



Стадия 1: 2-(циклогексилметокси)-3-(4-нитрофенил)пиазин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиазина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с циклогексилметанолом (99 мг, 0,86 ммоль) с применением фторида цезия (392 мг, 2,58 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 141 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,03-1,28 (m, 5H), 1,68-1,81 (m, 6H), 4,24 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 8,25-8,32 (m, 2H), 8,33-8,41 (m, 4H).

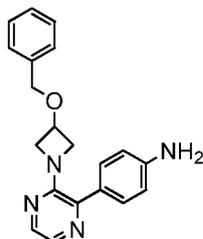
Стадия 2: 4-(3-(циклогексилметокси)пиазин-2-ил)анилин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (132 мг, 0,42 ммоль), с применением порошка железа (70 мг, 1,26 ммоль) и хлорида аммония (225 мг, 4,21 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 103

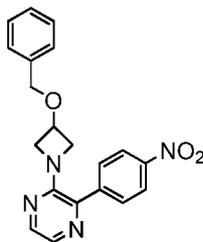
мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,00-1,24 (m, 5H), 1,68-1,81 (m, 5H), 3,15-3,21 (m, 1H), 4,16 (d, $J = 3,9$ Гц, 2H), 5,51 (s, 2H), 6,61 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,83 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,15 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 282 (M-H) $^-$.

Промежуточное соединение 84

5 4-(3-(3-(бензилокси)азетидин-1-ил)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: 2-(3-(3-(бензилокси)азетидин-1-ил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



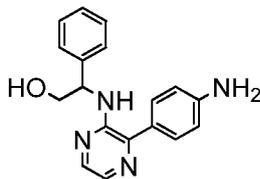
Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (162 мг, 0,69 ммоль) с гидрохлоридом 3-(бензилокси)азетидина (151 мг, 0,76 ммоль) с применением фторида цезия (418 мг, 2,75 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 217 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 3,52-3,59 (m, 2H), 3,84-3,92 (m, 2H), 4,33-4,39 (m, 3H), 7,27-7,31 (m, 5H), 7,83 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H); ИЭР-МС (m/z) 363 (M+H) $^+$.

Стадия 2: 4-(3-(3-(бензилокси)азетидин-1-ил)пиразин-2-ил)анилин

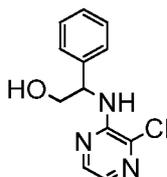
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (209 мг, 0,57 ммоль), с применением порошка железа (97 мг, 1,72 ммоль) и хлорида аммония (308 мг, 5,76 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 161 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 3,32-3,57 (m, 2H), 3,86-3,91 (m, 2H), 4,34-4,37 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,61 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,28-7,32 (m, 7H), 7,96 (s, 2H); ИЭР-МС (m/z) 333 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 85

2-((3-(4-аминофенил)пирозин-2-ил)амино)-2-фенилэтанол



Стадия 1: 2-((3-хлорпирозин-2-ил)амино)-2-фенилэтанол



5

Смесь 2,3-дихлорпирозина (1,0 г, 6,71 ммоль) и (±)-2-амино-2-фенилэтанола (1,02 г, 7,45 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) кипятили при температуре обратной конденсации в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водой (30 мл), затем соевым раствором (40 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 548 мг целевого продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,60-3,65 (m, 1H), 3,86-3,91 (m, 1H), 4,96-5,02 (m, 1H), 5,63 (шир.s, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,62 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

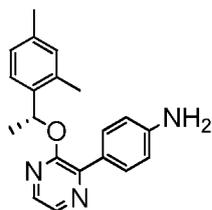
15 Стадия 2: 2-((3-(4-аминофенил)пирозин-2-ил)амино)-2-фенилэтанол

Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (200 мг, 0,80 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (210 мг, 0,96 ммоль) с применением карбоната натрия (255 мг, 2,40 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (65 мг, 0,08 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) при 80°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 127 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 3,34-3,42 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 1H), 4,80-4,84 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,56-5,58 (m, 1H), 6,01 (шир.s, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,32-7,36 (m, 5H), 7,75 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).

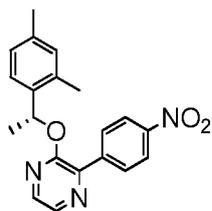
25

Промежуточное соединение 86

(*R*)-4-(3-(1-(2,4-диметилфенил)этокси)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: (*R*)-2-(1-(2,4-диметилфенил)этокси)-3-(4-нитрофенил)пиразин



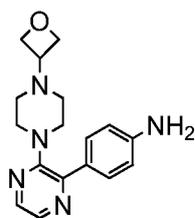
- 5 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,85 ммоль) с (*R*)-1-(2,4-диметилфенил)этанолом (128 мг, 0,85 ммоль) с применением фторида цезия (386 мг, 2,54 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 123 мг продукта; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆)
- 10 δ 1,60 (d, *J* = 6,3 Гц, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 6,35-6,42 (m, 1H), 6,91-6,96 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,29-8,36 (m, 5H); ХИАД-МС (*m/z*) 350 (M+H)⁺.

Стадия 2: (*R*)-4-(3-(1-(2,4-диметилфенил)этокси)пиразин-2-ил)анилин

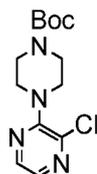
- Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (117 мг, 0,33 ммоль), с применением порошка железа (56 мг, 1,00
- 15 ммоль) и хлорида аммония (180 мг, 3,34 ммоль) в смеси этанола и воды (12 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 72 мг продукта; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,58 (d, *J* = 6,3 Гц, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 5,52 (s, 2H), 6,33-6,37 (m, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,93-6,99 (m, 2H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

20 Промежуточное соединение 87

4-(3-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)анилин

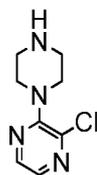


Стадия 1: *tert*-бутил-4-(3-хлорпиразин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат



5 Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (500 мг, 3,35 ммоль) с *tert*-бутил-пиперазин-1-карбоксилатом (625 мг, 3,35 ммоль) в диметилацетамиде (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 7, получали 882 мг продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,48 (s, 9H), 3,39-3,45 (m, 4H), 3,57-3,60 (m, 4H), 7,91 (s, 1H), 8,11 (s, 1H).

Стадия 2: 2-хлор-3-(пиперазин-1-ил)пиразин

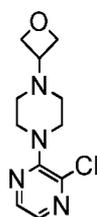


10

В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (870 мг, 2,92 ммоль), в дихлорметане (10 мл) при 0°C при перемешивании добавляли трифторуксусную кислоту (4,0 мл) и перемешивали смесь в течение 6 часов при КТ. Реакционную смесь подщелачивали (pH 10) 50% водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали водную смесь дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и солевым раствором (50 мл). Удаляли растворитель в вакууме с получением 378 мг титульного продукта; ХИАД-МС (m/z) 199 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15

Стадия 3: 2-хлор-3-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиразин



Смесь промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (378 мг, 1,90 ммоль), 3-оксетанона (205 мг, 2,85 ммоль) и каталитического количества уксусной кислоты в 1,2-дихлорэтано (10 мл) перемешивали в течение 2 часов при КТ. В реакционную смесь добавляли триацетоксиборгидрид натрия (806 мг, 3,85 ммоль) и оставляли перемешиваться на ночь при КТ. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 x 30 мл), затем соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 273 мг титального продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 2,52-2,56 (m, 4H), 3,52-3,62 (m, 5H), 4,65-3,73 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 8,11 (s, 2H); ХИАД-МС (*m/z*) 255 (M+H)⁺.

Стадия 4: 4-(3-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)анилин

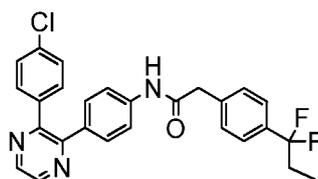
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 3 (255 мг, 1,00 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (263 мг, 1,20 ммоль) с применением карбоната калия (415 мг, 3,00 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (82 мг, 0,10 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) при 80°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 123 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 2,28-2,32 (m, 3H), 3,08-3,12 (m, 4H), 3,37-3,46 (m, 2H), 4,41 (t, *J* = 5,7 Гц, 2H), 4,52 (t, *J* = 6,3 Гц, 2H), 5,42 (шир. s, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,09 (s, 1H); ИЭР-МС (*m/z*) 312 (M+H)⁺.

Примеры

Соединения, приведенные в примерах, получали согласно способам, описанным ниже:

Способ А

25 Получение *N*-(4-(3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-ацетамида (пример 1)



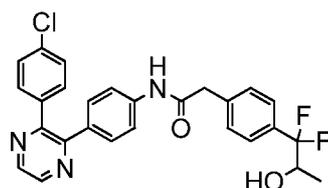
В раствор промежуточного соединения 1 (92 мг, 0,32 ммоль) и промежуточного соединения 2 (70 мг, 0,32 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) при 0°C при перемешивании добавляли *N,N'*-диизопропилэтиламин (160 мкл, 0,97 ммоль), затем ангидрид пропилфосфоновой кислоты (50% в EtOAc, 194 мкл, 0,65 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при КТ.

5 Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (75 мл x2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 53 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 0,88 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 2,15-2,26 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,29-7,45 (m, 10H), 7,56 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 8,66 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 10,32 (s, 1H); ХИАД-МС (*m/z*) 477 (M+H)⁺.

10

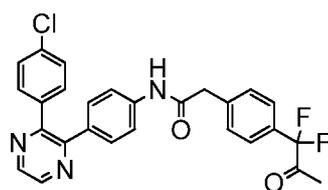
Способ В

Получение *N*-(4-(3-(4-хлорфенил)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида (пример 2)



15

Стадия 1: *N*-(4-(3-(4-хлорфенил)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-оксопропил)фенил)ацетамид



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения 1 (133 мг, 0,47 ммоль) и промежуточного соединения 3 (120 мг, 0,52 ммоль) с применением *N,N'*-диизопропилэтиламина (269 мкл, 1,57 ммоль) и ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50% в EtOAc, 624 мкл, 1,05 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) при КТ согласно способу, описанному в способе А, получали 143 мг продукта; ХИАД-МС (*m/z*) 492 (M+H)⁺.

20

Стадия 2: *N*-(4-(3-(4-хлорфенил)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамид

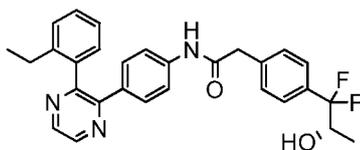
25

В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (134 мг, 0,27 ммоль), в метаноле (5,0 мл) при 0°C при перемешивании добавляли боргидрид натрия (125 мг, 0,32 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакцию гасили водн. хлоридом аммония (20 мл), выливали смесь в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (70 мл x2).

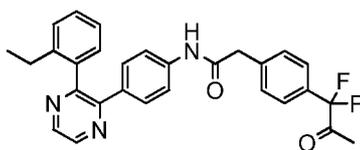
- 5 Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 64 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 1,07 (d, *J* = 5,7 Гц, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,99-4,06 (m, 1H), 5,51 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,1 Гц, 3H), 7,39-7,45 (m, 7H), 7,56 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 8,67 (d, *J* = 3,9 Гц, 2H), 10,34 (s, 1H); ИЭР-МС (*m/z*) 494 (M+H)⁺.

Способ С:

Получение (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)-пиазин-2-ил)фенил)ацетамида (пример 52)

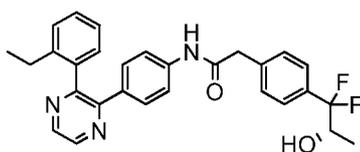


- 15 Стадия 1: 2-(4-(1,1-дифтор-2-оксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиазин-2-ил)фенил)ацетамид



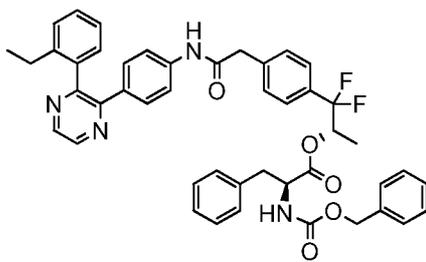
- 20 Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения 39 (60 мг, 0,22 ммоль) и промежуточного соединения 3 (50 мг, 0,22 ммоль) с применением *N,N'*-диизопропилэтиламина (113 мкл, 0,66 ммоль) и ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50% в EtOAc, 263 мкл, 0,44 ммоль) в ДМФ (6,0 мл) согласно способу, описанному в способе А, получали 103 мг продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 0,85 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 2,26 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 7,16-7,30 (m, 5H), 7,43-7,52 (m, 5H), 7,95 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

- 25 Стадия 2: (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)-пиазин-2-ил)фенил)ацетамид (неочищенный)



В раствор (*R*)-(+)-2-метил-CBS-оксаборолидина (1*M* в толуоле, 0,41 мл) [см.: (i) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986-2012 (ii) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109 (18), 5551-5553] в безводном ТГФ (10 мл) при перемешивании добавляли комплекс борана с диметилсульфидом (86 мкл, 0,91 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь в течение 20 минут при указанной температуре. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (400 мг, 0,82 ммоль), в ТГФ (10 мл) в течение 10 минут при 0°C. Полученную смесь перемешивали при КТ в течении 30 минут. Реакцию гасили метанолом (10 мл) и концентрировали смесь при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением 371 мг титульного продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 0,85 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,3 Гц, 3H), 2,26 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,01-4,05 (m, 1H), 5,50 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,14-7,34 (m, 6H), 7,36-7,49 (m, 6H), 8,67 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 10,28 (s, 1H); ХИАД-МС (*m/z*) 488 (M+H)⁺; хиральная чистота согласно ВЭЖХ: 84,85%.

Стадия 3: (*S*)-(*S*)-1-(4-(2-((4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)-фенил)-1,1-дифторпропан-2-ил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-фенилпропаноат



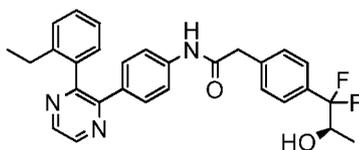
В раствор продукта, полученного на стадии 2 (300 мг, 0,62 ммоль), *N*-бензилоксикарбонил-*L*-фенилаланина (239 мг, 0,80 ммоль) и DIPEA (0,3 мл, 1,84 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при перемешивании добавляли ВОР (354 мг, 0,80 ммоль) и DMAP (38 мг, 0,31 ммоль) при 0°C. Полученную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл), водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали полученный таким образом остаток путем

колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением 738 мг титульного продукта; ХИАД-МС (m/z) 769 ($M+H$)⁺.

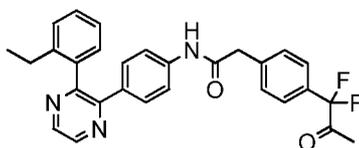
Стадия 4: (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)-пиразин-2-ил)фенил)ацетамид

- 5 В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 3 (96 мг, 0,13 ммоль), в смеси ТГФ (3,0 мл), метанола (1,0 мл) и воды (1,0 мл) при перемешивании добавляли моногидрат гидроксида лития (16 мг, 0,38 ммоль) и перемешивали смесь при КТ в течение 30 минут. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (2x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением 38 мг титульного продукта; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 0,85 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,3 Гц, 3H), 2,26 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,02-4,05 (m, 1H), 5,49 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,16-7,34 (m, 6H), 7,39-7,49 (m, 6H), 8,66 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,27 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 488 ($M+H$)⁺; хиральная чистота согласно ВЭЖХ: 97,34%.

Получение (*R*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)-пиразин-2-ил)фенил)ацетамида (пример 53)



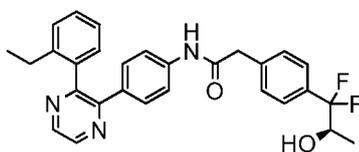
- 20 Стадия 1: 2-(4-(1,1-дифтор-2-оксопропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид



- Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения 39 (60 мг, 0,22 ммоль) и промежуточного соединения 3 (50 мг, 0,22 ммоль) с применением *N,N'*-диизопропилэтиламина (113 мкл, 0,66 ммоль) и ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50% в EtOAc, 263 мкл, 0,44 ммоль) в ДМФ (6,0 мл) согласно способу, описанному в способе А, получали 103 мг продукта в виде твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-

d_6) δ 0,85 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,26 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 7,16-7,30 (m, 5H), 7,43-7,52 (m, 5H), 7,95 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

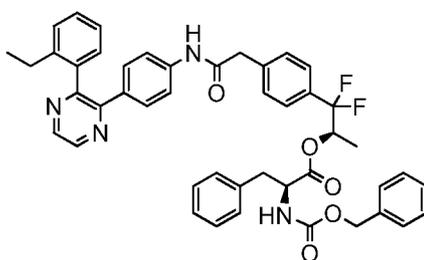
Стадия 2: (*R*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид (неочищенный)



5

В раствор (*S*)-(+)-2-метил-CBS-оксаборолитина (1M в толуоле, 0,36 мл) [см.: (i) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012 (ii) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (18), 5551-5553] в безводном ТГФ (10 мл) при перемешивании добавляли комплекс борана с диметилсульфидом (75 мкл, 0,79 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь в течение 20 минут при указанной температуре. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (350 мг, 0,72 ммоль), в ТГФ (5,0 мл) в течение 10 минут при 0°C. Полученную смесь перемешивали при КТ в течении 30 минут. Реакцию гасили метанолом (10 мл) и концентрировали смесь при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением 338 мг титульного продукта; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 0,85 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,06 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 2,26 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,01-4,05 (m, 1H), 5,50 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,14-7,34 (m, 6H), 7,36-7,49 (m, 6H), 8,67 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 10,28 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 488 (M+H) $^+$; хиральная чистота согласно ВЭЖХ: 84,85%.

Стадия 3: (*S*)-(*R*)-1-(4-(2-((4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)-фенил)-1,1-дифторпропан-2-ил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-фенилпропаноат



В раствор продукта, полученного на стадии 2 (150 мг, 0,30 ммоль), *N*-бензилоксикарбонил-*L*-фенилаланина (120 мг, 0,40 ммоль) и DIPEA (0,16 мл, 0,92 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при перемешивании добавляли BOP (177 мг, 0,40 ммоль) и DMAP (19 мг, 0,15 ммоль) при 0°C. Полученную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную

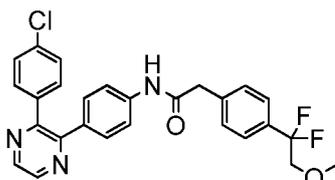
смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл), водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали полученный таким образом остаток путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением 108 мг титульного продукта; ХИАД-МС (m/z) 769 (M+H)⁺.

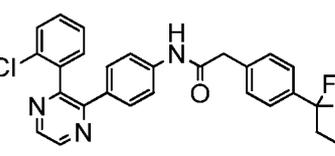
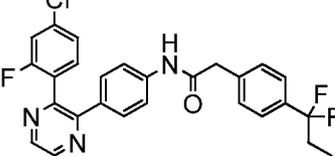
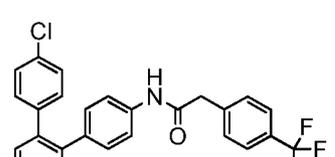
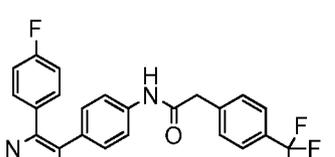
Стадия 4: (*R*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)-пиразин-2-ил)фенил)ацетамид

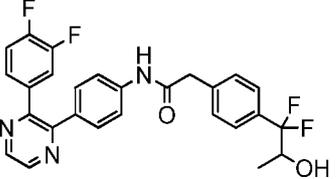
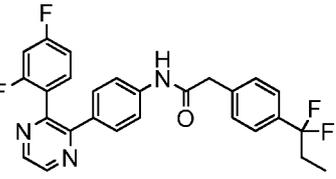
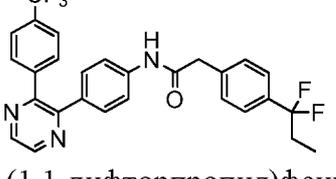
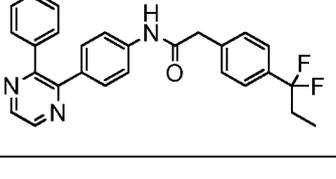
В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 3 (105 мг, 0,14 ммоль), в смеси ТГФ (3,0 мл), метанола (1,0 мл) и воды (1,0 мл) при перемешивании добавляли моногидрат гидроксида лития (17 мг, 0,40 ммоль) и перемешивали смесь при КТ в течение 30 минут. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (2x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением 48 мг титульного продукта в виде твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 0,84 (t, *J* = 7,8 Гц, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,3 Гц, 3H), 2,26 (q, *J* = 7,8 Гц, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,01-4,05 (m, 1H), 5,50 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,14-7,34 (m, 6H), 7,40-7,49 (m, 6H), 8,66 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 10,28 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 488 (M+H)⁺; хиральная чистота согласно ВЭЖХ: 95,86%.

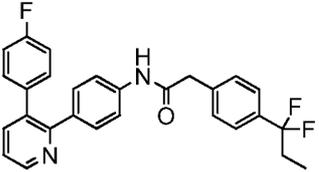
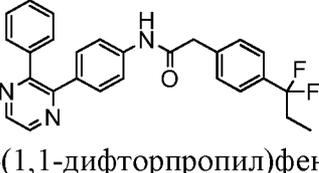
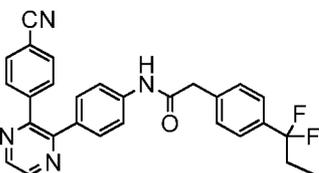
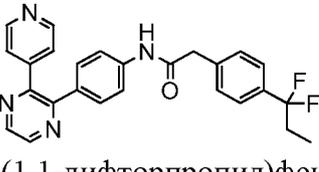
Химическое название, структура промежуточного соединения, способ получения и данные анализа соединений согласно примерам 3-51 и 54-99 приведены ниже в таблице 1.

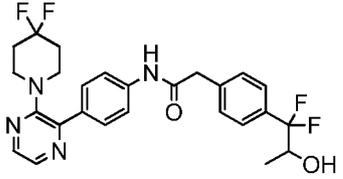
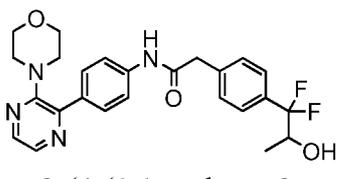
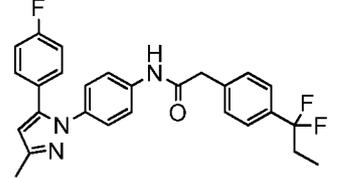
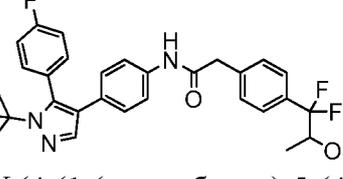
Таблица 1: Химическое название, структура промежуточного соединения, способ получения и данные анализа соединений согласно примеру 3-51 и 54-99

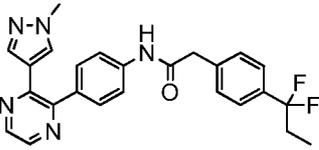
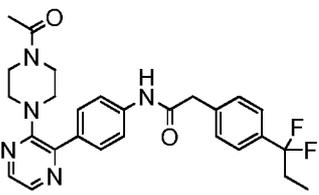
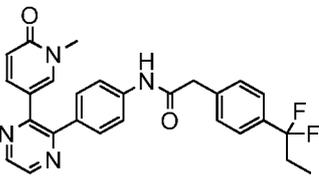
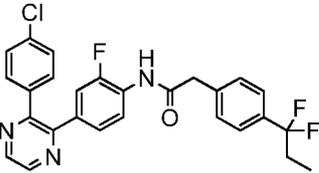
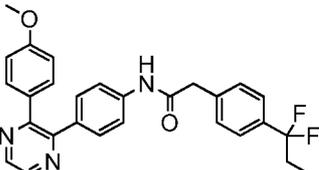
Пример	Химическое название и структура	Пром. соед./ способ	Данные анализа
Пример 3	 <p><i>N</i>-(4-(3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)фенил)ацетамид</p>	<p>пром. соед. 1 и пром. соед. 10 Способ А</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 3,35 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,88 (t, <i>J</i> = 13,8 Гц, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,39-7,52 (m, 7H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 3H), 8,67 (d, <i>J</i> = 3,9 Гц, 2H), 10,35 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 494 (M+H)⁺.</p>

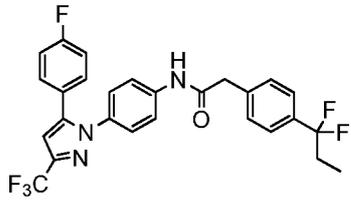
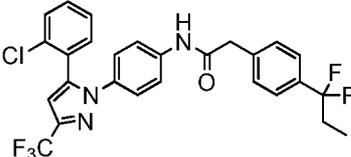
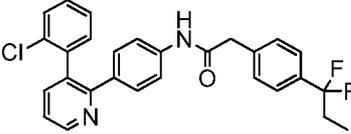
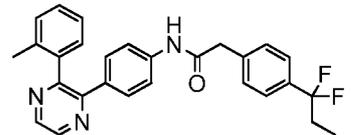
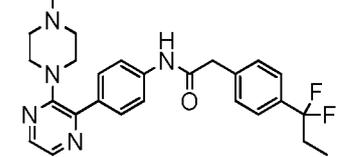
Пример 4	 <p><i>N</i>-(4-(3-(3-хлорфенил)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид</p>	пром. соед. 3 и пром. соед. 4 Способ В	¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3Н), 3,70 (s, 2Н), 3,99-4,05 (m, 1Н), 5,49 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1Н), 7,21-7,43 (m, 8Н), 7,42-7,57 (m, 4Н), 8,68 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2Н), 10,33 (s, 1Н). ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 494 (M+H) ⁺ .
Пример 5	 <p><i>N</i>-(4-(3-(2-хлорфенил)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 11 Способ А	¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,87 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3Н), 2,13-2,20 (m, 2Н), 3,66 (s, 2Н), 7,26 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2Н), 7,40-7,51 (m, 10Н), 8,67 (s, 1Н), 8,75 (s, 1Н), 10,27 (s, 1Н); ИЭР-МС (<i>m/z</i>) 479 (M+H) ⁺ .
Пример 6	 <p><i>N</i>-(4-(3-(4-хлор-2-фторфенил)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 12 Способ А	¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3Н), 2,15-2,22 (m, 2Н), 3,70 (s, 2Н), 7,30-7,45 (m, 8Н), 7,52-7,64 (m, 3Н), 8,71 (s, 1Н), 8,76 (s, 1Н), 10,33 (s, 1Н); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 497 (M+H) ⁺ .
Пример 7	 <p><i>N</i>-(4-(3-(4-хлорфенил)пиридин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 14 Способ А	¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,87 (t, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3Н), 2,12-2,19 (m, 2Н), 3,67 (s, 2Н), 7,14-7,20 (m, 4Н), 7,33-7,45 (m, 9Н), 7,74-7,77 (m, 1Н), 8,63 (шир.s, 1Н), 10,25 (s, 1Н); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 477 (M+H) ⁺ .
Пример 8	 <p>2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(4-фторфенил)пирозин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 3 и пром. соед. 5 Способ В	¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,05 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3Н), 3,68 (s, 2Н), 3,99-4,04 (m, 1Н), 5,48 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 1Н), 7,15 (t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2Н), 7,29-7,42 (m, 7Н), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2Н), 8,64 (d, <i>J</i> = 3,3 Гц, 2Н), 10,31 (s, 1Н); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 478 (M+H) ⁺ .

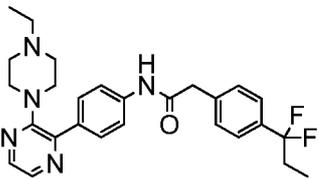
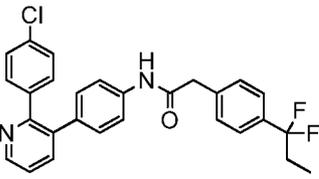
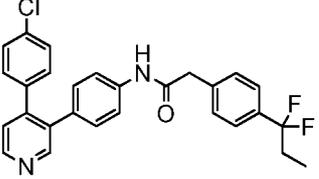
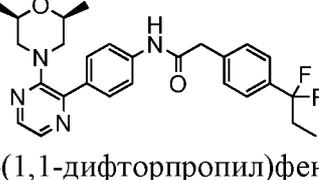
Пример 9	 <p>2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(3,4-дифторфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 3 и пром. соед. 6 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,05 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,99-4,05 (m, 1H), 5,49 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,32-7,42 (m, 7H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,33 (s, 1H); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 496 (M+H) ⁺ .
Пример 10	 <p>N-(4-(3-(2,4-дифторфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 13 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,87 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H), 2,09-2,20 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 7,13-7,22 (m, 2H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,42 (d, <i>J</i> = 3,3 Гц, 4H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,61-7,65 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 10,31 (s, 1H); ИЭР-МС (<i>m/z</i>) 480 (M+H) ⁺ .
Пример 11	 <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(2-фторфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 15 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,89 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 3H), 2,11-2,27 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,11 (t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 3H), 7,43-7,59 (m, 8H), 8,71 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,31 (s, 1H); ИЭР-МС (<i>m/z</i>) 462 (M+H) ⁺ .
Пример 12	 <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(4-(трифторметил)фенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 16 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 2,14-2,19 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,49 (шир., 4H), 7,54-7,64 (m, 4H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 8,73 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 10,34 (s, 1H); ИЭР-МС (<i>m/z</i>) 512 (M+H) ⁺ .
Пример 13		пром. соед. 2 и пром. соед. 17 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H), 2,16-2,23 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 7,13 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H),

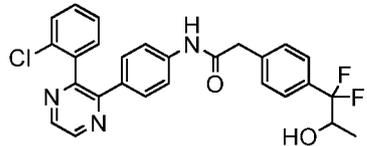
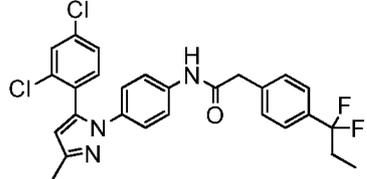
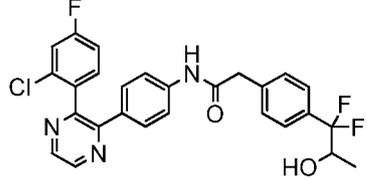
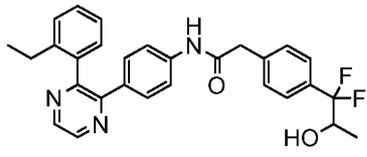
	2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)- <i>N</i> -(4-(3-(<i>n</i> -толуил)пиразин-2- ил)фенил)ацетамид		7,26-7,35 (m, 4H), 7,45 (d, $J = 3,6$ Гц, 4H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,63 (s, 2H), 10,32 (s, 1H).
Пример 14	 2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)- <i>N</i> -(4-(3-(4-фторфенил)пиридин- 2-ил)фенил)ацетамид	пром. соед. 2 и пром. соед. 18 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 0,99 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,10-2,15 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 6,99 (t, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,09-7,12 (m, 2H), 7,27 (d, $J = 8,7$ Гц, 3H), 7,38 (d, $J = 9,3$ Гц, 5H), 7,47 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,69 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,67 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 461 (M+H) ⁺ .
Пример 15	 2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)- <i>N</i> -(4-(3-фенилпиразин-2- ил)фенил)ацетамид	пром. соед. 2 и пром. соед. 19 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,15-2,22 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 7,33-7,57 (m, 13H), 8,67 (s, 2H), 10,32 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 444 (M+H) ⁺ .
Пример 16	 <i>N</i> -(4-(3-(4-цианофенил)пиразин- 2-ил)фенил)-2-(4-(1,1- дифторпропил)фенил)ацетамид	пром. соед. 2 и пром. соед. 20 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,16-2,23 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,45 (s, 4H), 7,57 (d, $J = 8,1$ Гц, 4H), 7,82 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 8,72 (d, $J =$ 6,6 Гц, 2H), 10,35 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 469 (M+H) ⁺ .
Пример 17	 2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)- <i>N</i> -(4-(3-(пиридин-4-ил)пиразин- 2-ил)фенил)ацетамид	пром. соед. 2 и пром. соед. 21 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, $J = 5,7$ Гц, 3H), 2,18-2,22 (m, 2H), 3,36 (шир.s, 2H), 7,32-7,47 (m, 8H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 8,55 (s, 2H), 8,74 (d, $J =$ 9,6 Гц, 2H), 10,36 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 445 (M+H) ⁺ .

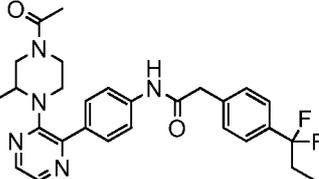
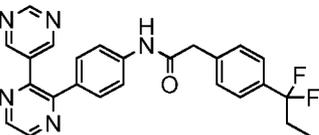
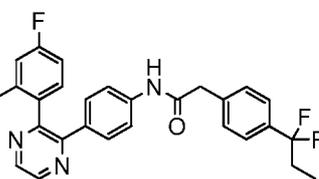
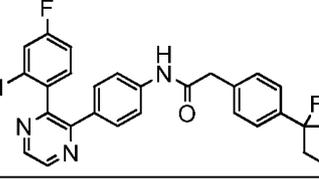
Пример 18	 <p>2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пирозин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 3 и пром. соед. 7 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,05 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H), 1,94-2,07 (m, 4H), 3,19 (s, 4H), 3,71 (s, 2H), 4,02 (m, 1H), 5,49 (d, <i>J</i> = 6 Гц, 1H), 7,43 (s, 4H), 7,70 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,87 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 10,37 (шир.s, 1H); ИЭР-МС (<i>m/z</i>) 503 (M+H) ⁺ .
Пример 19	 <p>2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-морфолинопирозин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 3 и пром. соед. 8 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,08 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 3,06 (шир.s, 4H), 3,61 (шир.s, 4H), 3,73 (s, 2H), 4,00-4,07 (m, 1H), 5,51 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 7,44 (s, 4H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,89 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 10,38 (s, 1H) ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 469 (M+H) ⁺ .
Пример 20	 <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(5-(4-фторфенил)-3-метил-1H-пирозол-1-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 22 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H), 2,25 (s, 5H), 3,70 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,14-7,22 (m, 6H), 7,45 (s, 4H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 10,36 (s, 1H); ИЭР-МС (<i>m/z</i>) 464 (M+H) ⁺ .
Пример 21	 <p>N-(4-(1-(<i>tert</i>-бутил)-5-(4-фторфенил)-1H-пирозол-4-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 9 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,88 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H), 1,38 (s, 9H), 2,14-2,20 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,27-7,44 (m, 10H), 7,70 (s, 1H), 10,11 (s, 1H); ИЭР-МС (<i>m/z</i>) 505 (M+H) ⁺ .
Пример 22	 <p>N-(4-(1-(<i>tert</i>-бутил)-5-(4-фторфенил)-1H-пирозол-4-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 3 и пром. соед. 9 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,05 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H), 1,38 (s, 9H), 3,63 (s, 2H), 4,01 (m, 1H), 5,49 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H),

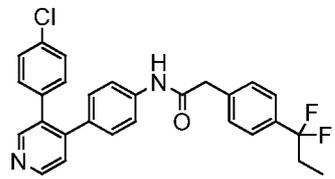
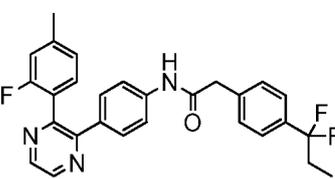
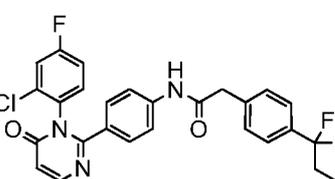
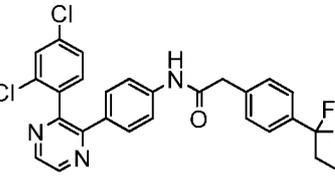
	ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид		7,24-7,41 (m, 10H), 7,70 (s, 1H), 10,11 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 522 (M+H) ⁺ .
Пример 23	 <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 23 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 5,7 Гц, 3H), 2,18-2,23 (m, 2H), 3,77 (s, 5H), 7,11 (s, 1H), 7,44-7,48 (m, 6H), 7,68-7,75 (m, 3H), 8,48 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 448 (M+H) ⁺ .
Пример 24	 <p><i>N</i>-(4-(3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 24 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 0,99 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,15 (q, <i>J</i> = 9,3 Гц, 2H), 3,10-3,19 (m, 4H), 3,44 (шир. s, 2H), 3,57 (шир. s, 2H), 3,78 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,40-7,57 (m, 6H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,17 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 494 (M+H) ⁺ .
Пример 25	 <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 25 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 0,98 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 2,10-2,20 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 6,36 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 7,26-7,53 (m, 7H), 7,66 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,53 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 475 (M+H) ⁺ .
Пример 26	 <p><i>N</i>-(4-(3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил)-2-фторфенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 26 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 0,99 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 2,10-2,17 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,20-7,40 (m, 9H), 7,49 (s, 2H), 8,29-8,31 (m, 1H), 8,59 (s, 2H); ХИАД-МС (m/z) 496 (M+H) ⁺ .
Пример 27	 <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 27 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 2,15-2,23 (m, 2H), 3,70-3,76 (m, 5H), 6,89 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,8

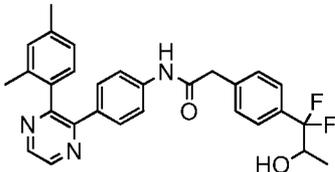
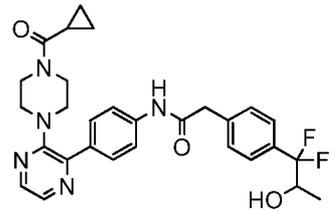
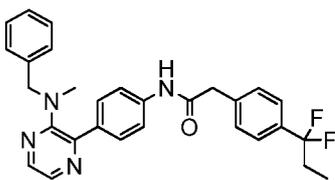
	2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)- N-(4-(3-(4- метоксифенил)пирозин-2- ил)фенил)ацетамид		Гц, 4H), 7,46 (s, 4H), 7,56 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 8,61 (s, 2H), 10,33 (s, 1H); ХИАД- МС (m/z) 474 (M+H) ⁺ .
Приме р 28	 2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)- N-(4-(5-(4-фторфенил)-3- (трифторметил)-1H-пиразол-1- ил)фенил)ацетамид	пром. соед. 2 и пром. соед. 28 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,17-2,22 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 7,18-7,31 (m, 7H), 7,46 (шир.s, 4H), 6,67 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 10,45 (s, 1H).
Приме р 29	 N-(4-(5-(2-хлорфенил)-3- (трифторметил)-1H-пиразол-1- ил)фенил)-2-(4-(1,1- дифторпропил)фенил)ацетамид	пром. соед. 2 и пром. соед. 29 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,98 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,10-2,20 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,42-7,60 (m, 10H), 10,38 (s, 1H).
Приме р 30	 N-(4-(3-(2-хлорфенил)пиридин- 2-ил)фенил)-2-(4-(1,1- дифторпропил)фенил)ацетамид	пром. соед. 2 и пром. соед. 30 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 0,99 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,08-2,22 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 7,12-7,38 (m, 12H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,66 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,71 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 477 (M+H) ⁺ .
Приме р 31	 2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)- N-(4-(3-(о-толуил)пирозин-2- ил)фенил)ацетамид	пром. соед. 2 и пром. соед. 31 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,90 (s, 3H), 2,15- 2,24 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 7,20-7,29 (m, 6H), 7,42- 7,49 (m, 6H), 8,67 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,28 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 458 (M+H) ⁺ .
Приме р 32	 2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)- N-(4-(3-(4-метилпиперазин-1-	пром. соед. 2 и пром. соед. 32 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 0,98 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,06-2,22 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,72 (s, 4H), 3,39 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 7,42-7,48 (m, 3H), 7,59 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,82 (d, J

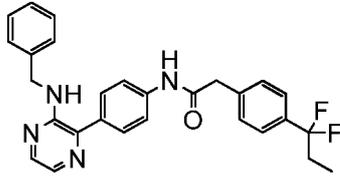
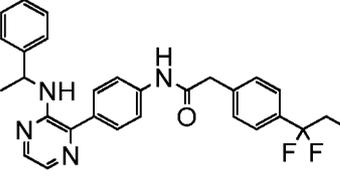
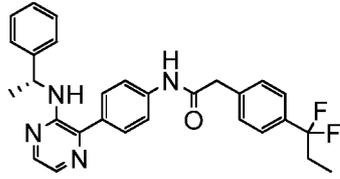
	ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид		= 8,7 Гц, 2H), 8,05 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H); ХИАД-МС (m/z) 466 (M+H) ⁺ .
Пример 33	 <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(4-этилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 33 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 0,98 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,23 (t, $J = 6,9$ Гц, 3H), 2,07-2,20 (m, 2H), 2,62- 2,73 (m, 6H), 3,40 (s, 4H), 3,79 (s, 2H), 7,43-7,47 (m, 3H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,15 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 480 (M+H) ⁺ .
Пример 34	 <p><i>N</i>-(4-(2-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 34 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,11-2,27 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,29 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,44-7,49 (m, 5H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,80 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,64 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 10,28 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 477 (M+H) ⁺ .
Пример 35	 <p><i>N</i>-(4-(4-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 35 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, $J = 6,9$ Гц, 3H), 2,17-2,23 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,09 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,18 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,36-7,46 (m, 7H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 10,27 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 477 (M+H) ⁺ .
Пример 36	 <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-((2<i>S</i>,6<i>R</i>)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 36 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 0,99 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,08 (d, $J = 6,3$ Гц, 6H), 2,07-2,22 (m, 2H), 2,45 (t, $J = 11,1$ Гц, 2H), 3,42 (d, $J = 12,3$ Гц, 2H), 2,62-2,72 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 7,31 (s,

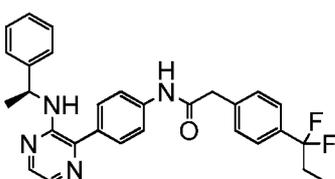
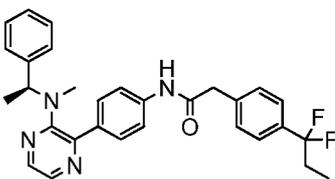
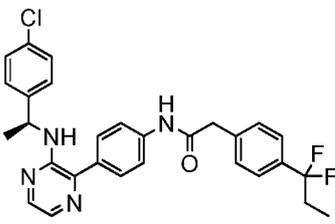
	диметилморфолино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид		¹ H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,47-7,57 (m, 4H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,11 (s, 1H); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 481 (M+H) ⁺ .
Пример 37	 <p><i>N</i>-(4-(3-(2-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид</p>	пром. соед. 3 и пром. соед. 11 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,06 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 3,68 (s, 2H), 4,01-4,05 (m, 1H), 5,49 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,39-7,45 (m, 8H), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 10,29 (s, 1H); ИЭР-МС (<i>m/z</i>) 494 (M+H) ⁺ .
Пример 38	 <p><i>N</i>-(4-(5-(2,4-дихлорфенил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 37 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 2,15-2,22 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 7,44-7,53 (m, 8H), 7,66 (s, 1H), 10,30 (s, 1H); ИЭР-МС (<i>m/z</i>) 514 (M) ⁺ .
Пример 39	 <p><i>N</i>-(4-(3-(2-хлор-4-фторфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид</p>	пром. соед. 3 и пром. соед. 38 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,06 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H), 3,68 (s, 2H), 4,00-4,05 (m, 1H), 5,49 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 7,25-7,54 (m, 11H), 8,69 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).
Пример 40	 <p>2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 3 и пром. соед. 39 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,85 (t, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 1,06 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 3H), 2,27 (q, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,03-4,07 (m, 1H), 5,49 (шир.s, 1H), 7,17-7,49 (m, 12H), 8,66 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,27 (s, 1H); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 488 (M+H) ⁺ .

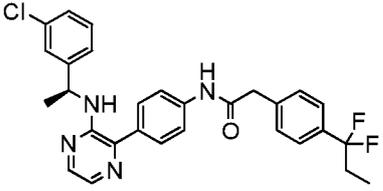
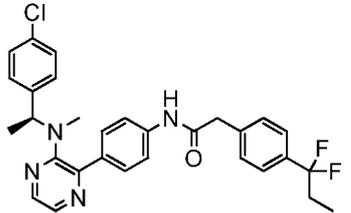
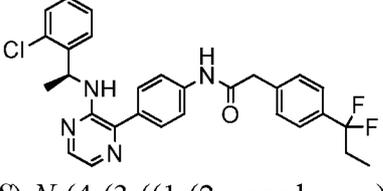
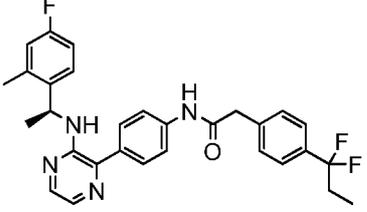
Пример 41	 <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)- N-(4-(3-(4-(2- метоксиэтил)пиперазин-1- ил)пиразин-2- ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 40 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 1,00 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 3H), 2,08-2,21 (m, 3H), 2,65- 2,71 (m, 6H), 3,33 (s, 6H), 3,60-3,64 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 3H), 7,50 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,15 (s, 1H); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 510 (M+H) ⁺ .
Пример 42	 <p>N-(4-(3-(4-ацетил-2- метилпиперазин-1-ил)пиразин- 2-ил)фенил)-2-(4-(1,1- дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 41 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H), 2,19-2,23 (m, 2H), 2,94-3,10 (m, 2H), 3,20- 3,35 (m, 9H), 3,73 (s, 2H), 3,74-3,84 (m, 2H), 7,47 (s, 4H), 7,72 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,88 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 8,16 (d, <i>J</i> = 11,1 Гц, 2H), 10,38 (s, 1H); ХИАД- МС (<i>m/z</i>) 508 (M+H) ⁺ .
Пример 43	 <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)- N-(4-(3-(пириимидин-5- ил)пиразин-2- ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 42 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 0,99 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 3H), 2,07-2,22 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 7,34-7,41 (m, 6H), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 8,66 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 2H), 8,82 (s, 2H), 9,15 (s, 1H); ИЭР-МС (<i>m/z</i>) 446 (M+H) ⁺ .
Пример 44	 <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)- N-(4-(3-(4-фтор-2- метилфенил)пиразин-2- ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 43 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 3H), 1,91 (s, 3H), 2,16- 2,18 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,03-7,07 (m, 2H), 7,04- 7,29 (m, 3H), 7,42-7,53 (m, 5H), 8,67 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,30 (s, 1H); ХИАД- МС (<i>m/z</i>) 476 (M+H) ⁺ .
Пример 45	 <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)- N-(4-(3-(4-хлор-2- фторфенил)пиразин-2- ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 38 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 2,16-2,22 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,4

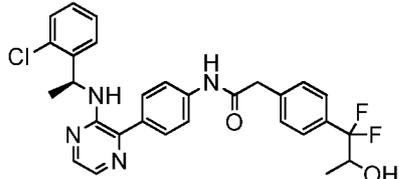
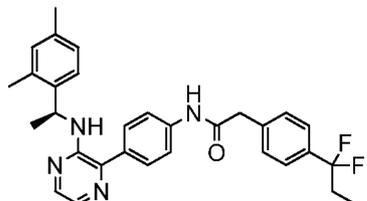
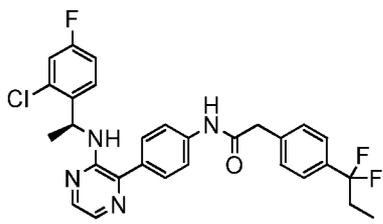
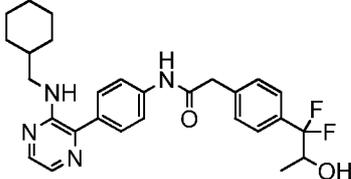
	<i>N</i> -(4-(3-(2-хлор-4-фторфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид		Гц, 2Н), 7,30-7,60 (m, 9Н), 8,69 (s, 1Н), 8,77 (s, 1Н), 10,31 (s, 1Н); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 496 (M+H) ⁺ .
Пример 46	 <i>N</i> -(4-(3-(4-хлорфенил)пиридин-4-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид	пром. соед. 2 и пром. соед. 44 Способ А	¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3Н), 2,15-2,19 (m, 2Н), 3,69 (s, 2Н), 7,08-7,18 (m, 4Н), 7,36-7,53 (m, 9Н), 8,54 (s, 1Н), 8,60 (s, 1Н), 10,24 (s, 1Н); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 477 (M+H) ⁺ .
Пример 47	 2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)- <i>N</i> -(4-(3-(2,4-диметилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид	пром. соед. 2 и пром. соед. 45 Способ А	¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 0,99 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3Н), 1,90 (s, 3Н), 2,07-2,22 (m, 2Н), 2,31 (s, 3Н), 3,73 (s, 2Н), 6,94-7,01 (m, 2Н), 7,06-7,12 (m, 2Н), 7,34-7,39 (m, 5Н), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2Н), 8,56 (s, 1Н), 8,59 (s, 1Н); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 472 (M+H) ⁺ .
Пример 48	 2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)- <i>N</i> -(4-(3-(2-фтор-4-метилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид	пром. соед. 2 и пром. соед. 46 Способ А	¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 3Н), 2,17-2,25 (m, 2Н), 2,33 (s, 3Н), 3,69 (s, 2Н), 6,91-6,97 (m, 1Н), 7,12 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1Н), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2Н), 7,43-7,55 (m, 7Н), 8,70 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 2Н), 10,31 (s, 1Н); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 476 (M+H) ⁺ .
Пример 49	 <i>N</i> -(4-(1-(2-хлор-4-фторфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид	пром. соед. 2 и пром. соед. 47 Способ А	¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,88 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3Н), 2,15-2,39 (m, 2Н), 3,67 (s, 2Н), 6,56 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 1Н), 7,24-7,30 (m, 4Н), 7,40-7,50 (m, 6Н), 7,70 (s, 1Н), 8,11 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1Н), 10,33 (s, 1Н); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 512 (M+H) ⁺ .
Пример 50		пром. соед. 2 и пром. соед. 48 Способ А	¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 3Н), 2,16-2,22 (m, 2Н), 3,69 (s, 2Н), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,1

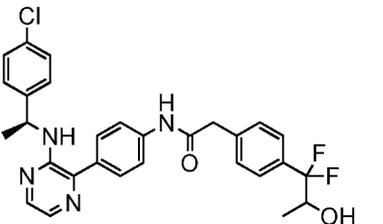
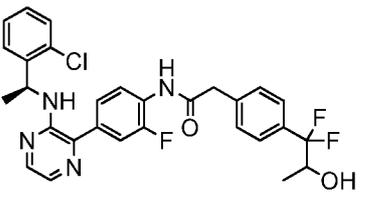
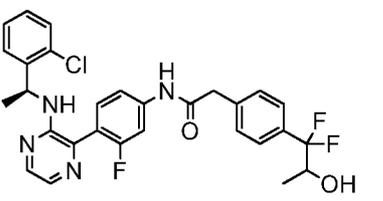
	<i>N</i> -(4-(3-(2,4-дихлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид		Гц, 2H), 7,42-7,55 (m, 7H), 7,63 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 10,32 (s, 1H); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 512 (M+H) ⁺ .
Пример 51	 2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)- <i>N</i> -(4-(3-(2,4-диметилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид	пром. соед. 3 и пром. соед. 45 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 1,23 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 3H), 1,91 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 4,13-4,17 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,35-7,40 (m, 5H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 8,59 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 488 (M+H) ⁺ .
Пример 54	 <i>N</i> -(4-(3-(4-(циклопропанкарбонил)-пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид	пром. соед. 3 и пром. соед. 49 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,63-0,70 (m, 4H), 1,07 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 1,91-1,95 (m, 1H), 3,08-3,12 (m, 4H), 3,49-3,53 (m, 2H), 3,68-3,72 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 4,02-4,06 (m, 1H), 5,47-5,51 (m, 1H), 7,44 (s, 4H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,90 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 10,38 (s, 1H); ИЭР-МС (<i>m/z</i>) 536 (M+H) ⁺ .
Пример 55	 <i>N</i> -(4-(3-((4-хлорфенил)(метил)-амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид	пром. соед. 2 и пром. соед. 50 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,88 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 2,15-2,21 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 6,72-6,76 (m, 2H), 7,06 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 2H), 7,42-7,55 (m, 8H), 8,34-8,43 (m, 2H), 10,24 (s, 1H); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 507 (M+H) ⁺ .
Пример 56	 <i>N</i> -(4-(3-(бензил(метил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид	пром. соед. 2 и пром. соед. 51 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 2,15-2,23 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,12 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,44-7,48 (m, 4H), 7,70 (s,

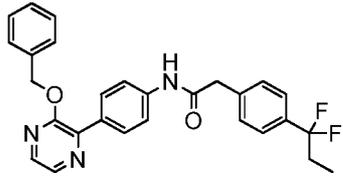
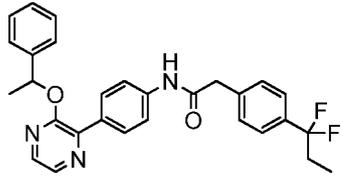
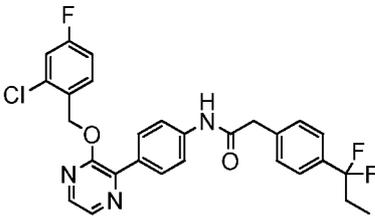
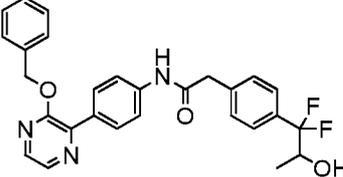
	2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид		4H), 8,08 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 10,36 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 487 (M+H) ⁺ .
Приме р 57	 <p><i>N</i>-(4-(3-(бензиламино)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 52 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,18-2,22 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,90-6,95 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 5H), 7,44-7,48 (m, 4H), 7,64 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,68-7,74 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 473 (M+H) ⁺ .
Приме р 58	 <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-((1-фенилэтил)амино)пирозин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 53 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,43 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,18-2,23 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 5,14-5,18 (m, 1H), 6,31-6,35 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 7,25-7,37 (m, 4H), 7,45-7,49 (m, 4H), 7,65 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,70-7,75 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 487 (M+H) ⁺ .
Приме р 59	 <p>(<i>R</i>)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-((1-фенилэтил)амино)пирозин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 54 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, $J = 7,8$ Гц, 3H), 1,43 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 2,18-2,25 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 5,14-5,18 (m, 1H), 6,32-6,36 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,45-7,49 (m, 4H), 7,65 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,72-7,78 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 487 (M+H) ⁺ .
Приме р 60		пром. соед. 2 и пром. соед. 55 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,87 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,41 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 2,13-2,17 (m, 2H),

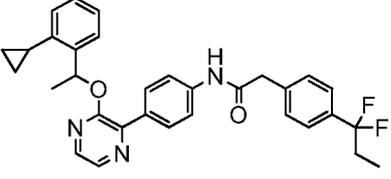
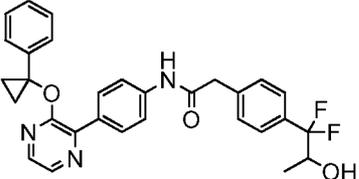
	(<i>R</i>)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)- <i>N</i> -(4-(3-(метил(1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид		2,31 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 5,25-5,29 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,18-7,27 (m, 3H), 7,41-7,45 (m, 4H), 7,65 (s, 4H), 8,05 (s, 2H), 10,32 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 501 (M+H) ⁺ .
Пример 61	 (<i>S</i>)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)- <i>N</i> -(4-(3-((1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид	пром. соед. 2 и пром. соед. 56 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,43 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,16-2,25 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 5,14-5,18 (m, 1H), 6,35 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,17 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,45-7,49 (m, 4H), 7,65 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,72-7,79 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 487 (M+H) ⁺ .
Пример 62	 (<i>S</i>)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)- <i>N</i> -(4-(3-(метил(1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид	пром. соед. 2 и пром. соед. 57 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,43 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 2,16-2,25 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 5,29-5,35 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,44-7,48 (m, 4H), 7,67 (s, 4H), 8,08 (s, 2H), 10,34 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 501 (M+H) ⁺ .
Пример 63	 (<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(3-((1-(4-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид	пром. соед. 2 и пром. соед. 58 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,42 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 2,17-2,31 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 5,13 (t, $J = 6,3$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,39 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,45-7,49 (m, 4H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,72-7,78 (m, 3H), 7,85 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 521 (M+H) ⁺ .

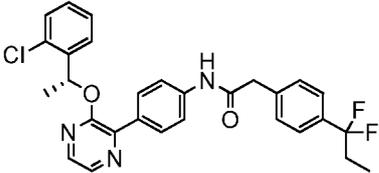
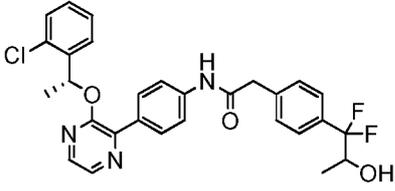
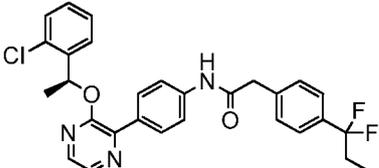
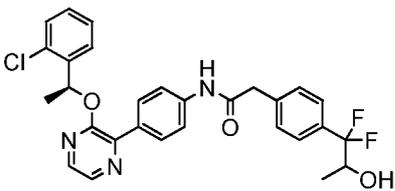
Пример 64	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(3-((1-(3-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 59 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 2,18-2,32 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 5,14 (t, <i>J</i> = 6,3 Гц, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 4H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,73-7,79 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 521 (M+H) ⁺ .
Пример 65	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(3-((1-(4-хлорфенил)этил)(метил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 60 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 2,18-2,22 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 5,26-5,31 (m, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,44-7,48 (m, 4H), 7,65-7,69 (m, 4H), 8,08 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 2H), 10,35 (s, 1H).
Пример 66	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(3-((1-(2-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 61 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,41 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 2,13-2,23 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 5,39-5,43 (m, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,45-7,49 (m, 5H), 7,70-7,84 (m, 6H), 10,42 (s, 1H); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 520 (M) ⁺ .
Пример 67	 <p>(<i>S</i>)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-((1-(4-фтор-2-метилфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 62 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,36 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 2,18-2,25 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 5,21-5,25 (m, 1H), 6,44 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 1H), 6,92-7,01 (m, 2H), 7,39-7,50 (m, 5H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H),

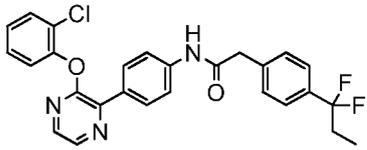
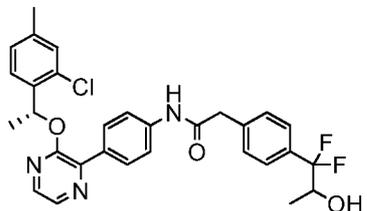
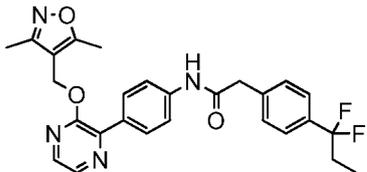
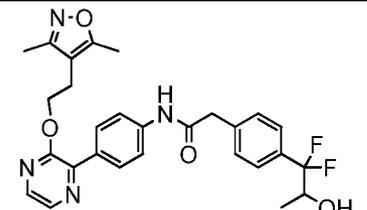
			7,74 (d, $J = 8,4$ Гц, 3H), 7,86 (s, 1H), 10,42 (s, 1H).
Пример 68	 <p><i>N</i>-(4-(3-(((<i>S</i>)-1-(2-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 3 и пром. соед. 61 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,41 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,06 (шир.s, 1H), 5,39-5,43 (m, 1H), 6,57 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,21-7,26 (m, 3H), 7,36-7,46 (m, 6H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,84 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 537 (M+H) ⁺ .
Пример 69	 <p>(<i>S</i>)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-((1-(2,4-диметилфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 63 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,88 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,34 (d, $J = 5,7$ Гц, 3H), 2,15-2,25 (m, 5H), 2,32 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 5,21-5,25 (m, 1H), 6,24 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 6,88-6,90 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,45-7,47 (m, 4H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Гц, 3H), 7,85 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 513 (M-H) ⁻ .
Пример 70	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(3-((1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 64 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,40 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 2,18-2,25 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 5,35-5,39 (m, 1H), 6,62-6,65 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,45-7,49 (m, 5H), 7,67-7,85 (m, 5H), 10,42 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 539 (M+H) ⁺ .
Пример 71		пром. соед. 3 и пром. соед. 65 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,83-0,88 (m, 2H), 1,07 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 1,11-1,15 (m, 2H), 1,62-1,72 (m, 5H), 2,99-3,13 (m, 2H), 3,10-3,15 (m,

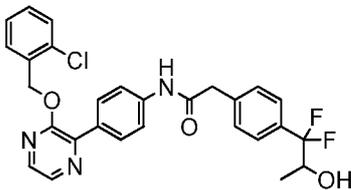
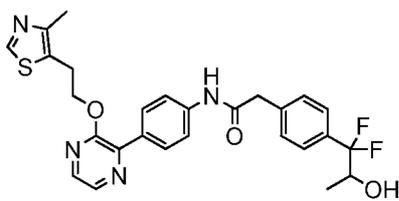
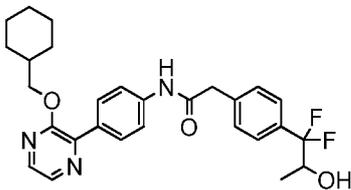
	<i>N</i> -(4-(3-((циклогексилметил)-амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид		3H), 3,73 (s, 2H), 4,03 (шир.s, 1H), 5,52 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 6,25 (шир.s, 1H), 7,42-7,46 (m, 3H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,69-7,75 (m, 3H), 77,91 (s, 1H), 10,39 (s, 1H).
Пример 72	 <i>N</i> -(4-(3-(((<i>S</i>)-1-(4-хлорфенил)-этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид	пром. соед. 3 и пром. соед. 58 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,42 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,05 (шир.s, 1H), 5,11-5,15 (m, 1H), 5,49-5,53 (m, 1H), 6,49 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,32-7,40 (m, 7H), 7,65 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,72-7,76 (m, 3H), 7,82-7,86 (m, 2H), 10,41 (s, 1H).
Пример 73	 <i>N</i> -(4-(3-(((<i>S</i>)-1-(2-хлорфенил)-этил)амино)пиразин-2-ил)-2-фторфенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид	пром. соед. 3 и пром. соед. 66 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 1,42 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 3,85 (s, 2H), 4,05 (шир.s, 1H), 5,39-5,46 (m, 1H), 5,52 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,45 (s, 4H), 7,56-7,65 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,12 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 10,19 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 555 (M+H) ⁺ .
Пример 74	 <i>N</i> -(4-(3-(((<i>S</i>)-1-(2-хлорфенил)-этил)амино)пиразин-2-ил)-3-фторфенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид	пром. соед. 3 и пром. соед. 67 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,37 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 3,76 (s, 2H), 4,05 (шир.s, 1H), 5,40-5,45 (m, 1H), 5,52 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,18-7,25 (m, 3H), 7,37 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,45 (s, 6H), 7,73-7,78 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 10,61 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 555 (M+H) ⁺ .

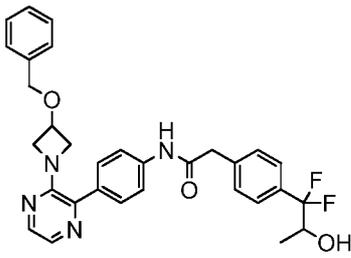
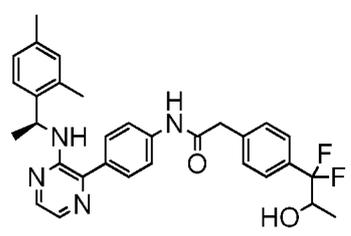
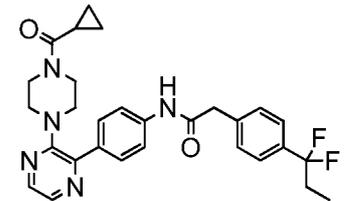
Пример 75	 <p><i>N</i>-(4-(3-(бензилокси)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 68 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 2,18-2,25 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,01 (шир.s, 1H), 7,35-7,47 (m, 8H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 8,03 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 474 (M+H) ⁺ .
Пример 76	 <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(1-фенилэтоксипирозин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 69 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,63 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 2,16-2,25 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,21-6,26 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 3H), 7,40-7,50 (m, 6H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 8,06-8,12 (m, 3H), 8,25 (s, 1H), 10,43 (s, 1H); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 488 (M+H) ⁺ .
Пример 77	 <p><i>N</i>-(4-(3-((2-хлор-4-фторбензил)окси)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 70 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 2,16-2,21 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 4H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,65-7,70 (m, 3H), 8,00 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 526 (M+H) ⁺ .
Пример 78	 <p><i>N</i>-(4-(3-(бензилокси)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 3 и пром. соед. 68 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,06 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 3,72 (s, 2H), 4,03 (шир.s, 1H), 5,46-5,60 (m, 3H), 7,37-7,50 (m, 9H), 7,70 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 8,03 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 490 (M+H) ⁺ .

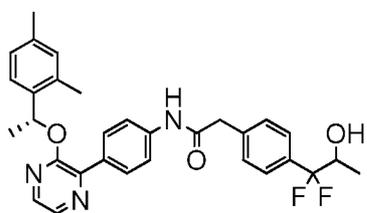
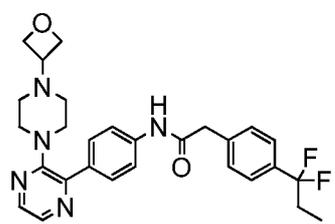
Пример 79	 <p>(R)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(1-фенилэтоксипиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 71 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,63 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 2,12-2,26 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,24-6,28 (m, 1H), 7,24-7,49 (m, 9H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 8,05-8,09 (m, 3H), 8,25 (s, 1H), 10,44 (s, 1H); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 488 (M+H) ⁺ .
Пример 80	 <p>(S)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(1-фенилэтоксипиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 72 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 2,16-2,25 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,25-6,29 (m, 1H), 7,27-7,35 (m, 4H), 7,39-7,48 (m, 5H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 8,05-8,09 (m, 3H), 8,24 (s, 1H), 10,43 (s, 1H); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 488 (M+H) ⁺ .
Пример 81	 <p>N-(4-(3-(1-(2-циклопропилфенил)этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 73 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,88-0,93 (m, 5H), 1,20-1,25 (m, 1H), 1,66 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H), 2,14-2,18 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 6,73-6,77 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 8,08-8,14 (m, 3H), 8,22 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 528 (M+H) ⁺ .
Пример 82	 <p>2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(1-фенилциклопропоксипиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 3 и пром. соед. 74 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 1,39-1,46 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 4,03 (шир. s, 1H), 5,51-5,55 (m, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 7,25 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 7,45 (s, 5H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 8,03-8,08 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 10,44 (s,

			1H); ХИАД-МС (m/z) 516 (M+H) ⁺ .
Пример 83	 <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(4-(3-(1-(2-хлорфенил)этокси)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 75 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 2,18-2,23 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,47-6,51 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 3H), 7,45-7,49 (m, 5H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 8,06-8,12 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 10,44 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 522 (M+H) ⁺ .
Пример 84	 <p><i>N</i>-(4-(3-((<i>R</i>)-1-(2-хлорфенил)этокси)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид</p>	пром. соед. 3 и пром. соед. 75 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 3,75 (s, 2H), 4,04 (шир.s, 1H), 5,52 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 6,47-6,51 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 3H), 7,45 (s, 5H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 8,06-8,12 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 10,44 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 538 (M+H) ⁺ .
Пример 85	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(3-(1-(2-хлорфенил)этокси)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 76 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 2,12-2,27 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,46-6,52 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 3H), 7,42-7,45 (m, 5H), 7,74 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 2H), 8,07-8,12 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 10,45 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 520 (M+H) ⁺ .
Пример 86	 <p><i>N</i>-(4-(3-((<i>S</i>)-1-(2-хлорфенил)этокси)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-</p>	пром. соед. 3 и пром. соед. 76 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 3,75 (s, 2H), 4,05 (шир.s, 1H), 5,52 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 1H), 6,47-6,51 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 3H), 7,45 (s, 5H), 7,75 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 8,07-8,12 (m, 3H),

	гидроксипропил)фенил)-ацетамид		8,27 (s, 1H), 10,45 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 538 (M+H) ⁺ .
Пример 87	 <p><i>N</i>-(4-(3-(2-хлорфенокси)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 77 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 2,16-2,21 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 5H), 7,62 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 8,06-8,16 (m, 3H), 8,46 (s, 1H), 10,47 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 494 (M+H) ⁺ .
Пример 88	 <p><i>N</i>-(4-(3-((<i>R</i>)-1-(2-хлор-4-метилфенил)этокси)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид</p>	пром. соед. 3 и пром. соед. 78 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H), 1,62 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,04 (шир. s, 1H), 5,52 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 6,43-6,47 (m, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,45 (s, 4H), 7,74 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 8,05-8,11 (m, 3H), 8,24 (s, 1H), 10,44 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 553 (M+H) ⁺ .
Пример 89	 <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метокси)пирозин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 79 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 2,11-2,19 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,43-7,48 (m, 4H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 493 (M+H) ⁺ .
Пример 90	 <p>2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(2-(3,5-диметилизоксазол-4-</p>	пром. соед. 3 и пром. соед. 80 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,84 (t, <i>J</i> = 6,3 Гц, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,04 (шир. s, 1H), 4,48 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 2H), 5,51 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,44 (s, 4H), 7,69 (d, <i>J</i>

	ил)этоксипиразин-2-ил)фенил)ацетамид		= 8,4 Гц, 2H), 7,89 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 523 ($M+H$) ⁺ .
Пример 91	 <p><i>N</i>-(4-(3-((2-хлорбензил)окси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид</p>	пром. соед. 3 и пром. соед. 81 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,04 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 3,70 (s, 2H), 4,00 (шир.s, 1H), 5,53 (s, 2H), 7,36-7,42 (m, 6H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,38 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 524 ($M+H$) ⁺ .
Пример 92	 <p>2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(2-(4-метилтиазол-5-ил)этоксипиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 3 и пром. соед. 82 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,05 (шир.s, 1H), 4,57 (шир.s, 2H), 5,52 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,44 (s, 4H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,90 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 525 ($M+H$) ⁺ .
Пример 93	 <p><i>N</i>-(4-(3-(циклогексилметокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид</p>	пром. соед. 3 и пром. соед. 83 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 1,18-1,45 (m, 6H), 1,72-1,82 (m, 5H), 3,73 (s, 2H), 4,06 (шир.s, 1H), 4,19 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 5,49 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,44 (s, 4H), 7,71 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 8,02 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,12 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 496 ($M+H$) ⁺ .

<p>Пример 94</p>	 <p><i>N</i>-(4-(3-(3-(бензилокси)-азетидин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид</p>	<p>пром. соед. 3 и пром. соед. 84 Способ В</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 3H), 3,50-3,55 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,84-3,88 (m, 2H), 4,05 (шир.s, 1H), 4,30-4,35 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 5,47-5,51 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 5H), 7,45 (s, 4H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 10,37 (s, 1H); ИЭР-МС (<i>m/z</i>) 543 (M-H)⁻.</p>
<p>Пример 95</p>	 <p>2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(((<i>S</i>)-1-(2,4-диметилфенил)-этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	<p>пром. соед. 3 и пром. соед. 63 Способ В</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H), 1,36 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,08 (шир.s, 1H), 5,23-5,27 (m, 1H), 5,48-5,52 (m, 1H), 6,20-6,24 (m, 1H), 6,89-6,93 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,45 (s, 4H), 7,62 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 7,74 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 531 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 96</p>	 <p><i>N</i>-(4-(3-(4-(циклопропанкарбонил)-пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>	<p>пром. соед. 2 и пром. соед. 49 Способ А</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 0,66-0,76 (m, 4H), 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,91-1,95 (m, 1H), 2,19-2,46 (m, 2H), 3,08-3,12 (m, 4H), 3,48-3,52 (m, 2H), 3,65-3,72 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 7,47 (s, 4H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,90 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 10,39 (s, 1H).</p>
<p>Пример 97</p>	 <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-((2-гидрокси-1-фенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	<p>пром. соед. 2 и пром. соед. 85 Способ А</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 2,14-2,25 (m, 2H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,56-3,61 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 4,83 (шир.s, 1H), 5,52</p>

	фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид		(шир.s, 1H), 6,02 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,25-7,35 (m, 6H), 7,47 (s, 3H), 7,53 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,71 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 10,39 (s, 1H).
Пример 98	 <p>2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-((<i>R</i>)-1-(2,4-диметилфенил)этокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 3 и пром. соед. 86 Способ В	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 1,07 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 1,59 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 4,04 (шир.s, 1H), 5,50 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 6,35 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 6,91-6,98 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,45 (s, 4H), 7,73 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 8,08 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 8,22 (s, 1H), 10,41 (s, 1H).
Пример 99	 <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>	пром. соед. 2 и пром. соед. 87 Способ А	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 0,90 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H), 2,18-2,28 (m, 6H), 3,08-3,12 (m, 4H), 3,34-3,44 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 4,39 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 4,50 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 7,46-7,50 (m, 4H), 7,70 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,85 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 10,37 (s, 1H); ХИАД-МС (<i>m/z</i>) 508 (M+H) ⁺ .

Фармакологическая активность

Биологическое исследование

Проводили скрининг соединений, описанных в настоящем изобретении, в отношении активности модулятора ROR-гамма с применением исследования TR-FRET (LanthaScreenTM, доступно в Invitrogen, Carlsbad, CA) согласно описанию *JBC* **2011**, 286, 26: 22707-10; и *Drug Metabolism and Disposition* **2009**, 37, 10: 2069-78.

Исследование TR-FRET ROR-гамма:

Исследование основано на том принципе, что связывание агониста с ROR-гамма вызывает изменение конформации вокруг спирали 12 в лиганд-связывающем домене, что приводит к увеличению аффинности к коактиваторному пептиду. При постоянном поддержании активности ROR-гамма происходит рекрутинг коактиваторного пептида флуоресцеина-D22, используемого в исследовании, в отсутствие лиганда. Связывание коактиваторного пептида вызывает увеличение сигнала TR-FRET, при этом связывание антагониста снижает рекрутинг коактиваторного пептида, что приводит к уменьшению сигнала TR-FRET по сравнению с контролем, где не используют соединение. Исследование проводили при помощи двухстадийного способа, включающего стадию предварительной инкубации совместно с соединением и последующую стадию детектирования при добавлении меченого тербием (Tb) антитела к GST и меченных флуоресцеином фторофоров в качестве акцептора.

Исследуемые соединения или соединения сравнения, такие как T0901317 (Calbiochem), растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) для получения 10,0 мМ маточных растворов и разбавляли до желаемой концентрации. Конечная концентрация ДМСО в реакционной смеси составляла 4% (об./об.). Исследуемую смесь получали путем смешения 10 нМ меченого GST лиганд-связывающего домена (LBD) ROR-гамма в буфере для исследования, содержащем 25 мМ HEPES (pH 7,4), 100 мМ NaCl, 5 мМ DTT и 0,01% БСА совместно с соединением в желаемой концентрации или без него. Реакционную смесь инкубировали при 22°C в течение 1 часа. Стадию предварительной инкубации обрывали путем добавления детектирующей смеси, содержащей 300 нМ коактиваторного пептида флуоресцеина-D22 и 10 мМ антитела к GST, меченого Tb, производства Lantha Screen, в реакционную смесь. После встряхивания в течение 5 минут реакционную смесь дополнительно инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре и анализировали при 4°C на анализаторе Infinite F500 согласно инструкциям, содержащимся в наборе (Invitrogen). Активность исследуемого соединения в качестве ингибитора вычисляли на основании отношения сигналов TR-FRET 520/495. Активность вычисляли в процентах относительно контрольной реакционной смеси. Значения IC₅₀ вычисляли по кривым зависимости доза-ответ при помощи анализа нелинейной регрессии с применением программного обеспечения GraphPad Prism.

Полученные соединения исследовали при помощи описанного выше способа, результаты приведены в таблице 1. В таблице приведены значения ингибирования в процентах при концентрациях 1,0 мкМ и 10,0 мкМ, а также описание IC₅₀ (нМ) для

некоторых примеров. Было показано, что соединения имеют IC₅₀ менее 500 нМ, предпочтительно менее 100 нМ, более предпочтительно менее 50 нМ.

В таблице 1 приведены значения IC₅₀ (нМ), где “А” относится к значению IC₅₀ менее 50 нМ; “В” относится к значению IC₅₀ в диапазоне от 50,01 до 100,0 нМ; “С” относится к значениям IC₅₀ от 100,01 до 500,0 нМ, и “D” относится к значениям IC₅₀ более 500 нМ.

Таблица 2: Результаты скрининга *in-vitro*

№ п/п	Пример	Ингибирование, %, при		Диапазон IC ₅₀
		1 мкМ	10 мкМ	
1.	Пример 1	80,93	81,51	А
2.	Пример 2	76,07	82,71	А
3.	Пример 3	73,97	84,76	В
4.	Пример 4	60,73	77,81	D
5.	Пример 5	81,48	84,41	А
6.	Пример 6	87,42	86,39	А
7.	Пример 7	82,98	86,21	А
8.	Пример 8	73,56	85,3	С
9.	Пример 9	55,24	72,12	D
10.	Пример 10	78,16	82,96	В
11.	Пример 11	78,76	83,8	А
12.	Пример 12	85,57	83,01	А
13.	Пример 13	82,69	84,39	А
14.	Пример 14	74,44	83,84	С
15.	Пример 15	72,19	80,64	С
16.	Пример 16	69,91	60,55	-
17.	Пример 17	60,46	74,44	-
18.	Пример 18	32,41	71,16	-
19.	Пример 19	42,16	48,79	-
20.	Пример 20	65,47	78,01	-
21.	Пример 21	37,41	38,32	-
22.	Пример 22	46,68	56,2	-
23.	Пример 23	36,56	68,59	-
24.	Пример 24	61,61	83,62	-
25.	Пример 25	18,89	59,74	-
26.	Пример 26	71,91	79,57	С
27.	Пример 27	78,57	83,46	А
28.	Пример 28	73,7	77,57	С
29.	Пример 29	77,07	79,83	А
30.	Пример 30	81,32	82,48	А
31.	Пример 31	77,74	81,65	А
32.	Пример 32	15,29	65,07	-

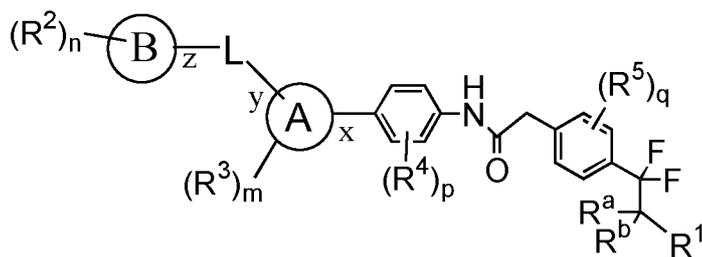
№ п/п	Пример	Ингибирование, %, при		Диапазон IC ₅₀
		1 мкМ	10 мкМ	
33.	Пример 33	27,32	75,76	-
34.	Пример 34	57,91	66,83	-
35.	Пример 35	72,79	73,32	С
36.	Пример 36	2,6	8,3	-
37.	Пример 37	71,1	73,5	А
38.	Пример 38	70,7	74,9	С
39.	Пример 39	65,5	72,8	-
40.	Пример 40	71,4	76,9	А
41.	Пример 41	4,2	48,7	-
42.	Пример 42	51,9	76,1	-
43.	Пример 43	12,21	33,58	-
44.	Пример 44	76,87	84,14	А
45.	Пример 45	81,09	80,8	А
46.	Пример 46	69,96	77,08	-
47.	Пример 47	82,32	82,33	А
48.	Пример 48	79,22	84,07	А
49.	Пример 49	83,95	88,78	А
50.	Пример 50	83,15	82,98	А
51.	Пример 51	73,23	81,03	А
52.	Пример 52	78,62	84	А
53.	Пример 53	70,49	77,01	А
54.	Пример 54	23,1	42,4	-
55.	Пример 55	56,5	64,6	-
56.	Пример 56	73,44	85,81	С
57.	Пример 57	69,4	85,2	-
58.	Пример 58	80,3	90,7	С
59.	Пример 59	58,65	79,73	-
60.	Пример 60	69,57	82,97	С
61.	Пример 61	84,15	91,38	В
62.	Пример 62	65,6	84,79	-
63.	Пример 63	86,85	91,23	В
64.	Пример 64	76,23	84,93	С
65.	Пример 65	76,06	83,2	С
66.	Пример 66	88,41	90,15	А
67.	Пример 67	87,89	92,37	А
68.	Пример 68	93,52	96,9	А
69.	Пример 69	97,05	97,09	А
70.	Пример 70	94,1	93,75	А
71.	Пример 71	20,49	73,7	-
72.	Пример 72	86,9	93,39	А
73.	Пример 73	78,51	89,22	С

№ п/п	Пример	Ингибирование, %, при		Диапазон IC ₅₀
		1 мкМ	10 мкМ	
74.	Пример 74	79,25	89,87	В
75.	Пример 75	75,7	84,25	В
76.	Пример 76	78,06	87,5	С
77.	Пример 77	80,49	73,7	А
78.	Пример 78	89,59	93,87	А
79.	Пример 79	69,54	85,85	С
80.	Пример 80	69,47	86,27	С
81.	Пример 81	83,18	88,3	С
82.	Пример 82	37,88	80,06	-
83.	Пример 83	79,67	78,18	В
84.	Пример 84	83,77	81,93	В
85.	Пример 85	74,77	79,6	С
86.	Пример 86	84,51	86,05	В
87.	Пример 87	16,28	32,43	-
88.	Пример 88	87,37	85,55	А
89.	Пример 89	58,75	74,57	-
90.	Пример 90	90,71	93,86	А
91.	Пример 91	79,34	82,61	А
92.	Пример 92	83,54	88,04	В
93.	Пример 93	86,56	94,07	С
94.	Пример 94	15,85	45,59	-
95.	Пример 95	93,66	95,43	А
96.	Пример 96	47,68	77,2	-
97.	Пример 97	22,5	46,22	-
98.	Пример 98	89,55	89,01	А
99.	Пример 99	79,16	91,88	В

(--): не определяли

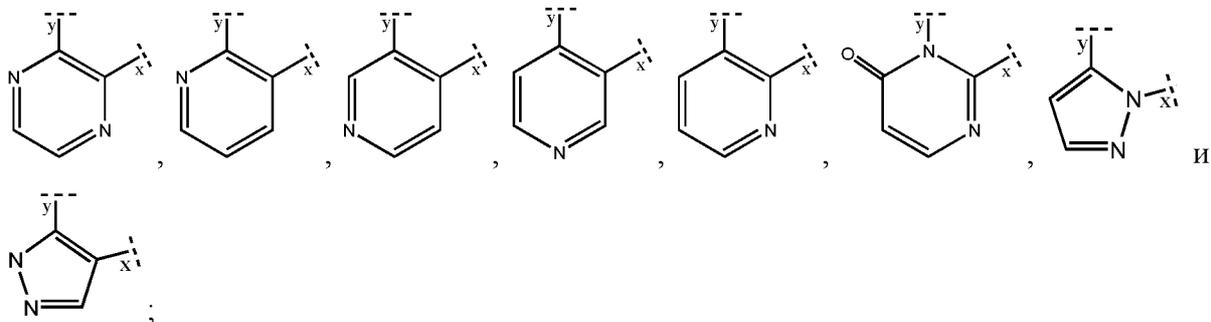
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



5 или его таутомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо А выбрано из



10 кольцо В выбрано из C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила, 3-15-членного гетероциклила и 5-14-членного гетероарила;

L отсутствует или представляет собой $y^* - X - (CR^xR^y)_t - z^*$; X выбран из O, NR^{x1} и ;

каждый из x, y и z представляет собой место присоединения;

R¹ выбран из гидроксила, C₁₋₈ алкила и C₁₋₈ алкокси;

15 в каждом случае R² независимо выбран из циано, галогена, гидроксила, C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ алкокси, C₁₋₈ алкокси-C₁₋₈ алкила, галоген-C₁₋₈ алкила, галоген-C₁₋₈ алкокси, гидрокси-C₁₋₈ алкила, C(O)C₁₋₈ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C(O)C₃₋₆ циклоалкила и 3-15-членного гетероциклического кольца;

20 в каждом случае R³ независимо выбран из галогена, циано, C₁₋₈ алкила; галоген-C₁₋₈ алкила и C₃₋₆ циклоалкила;

в каждом случае R^4 независимо выбран из галогена, циано, C_{1-8} алкила; галоген- C_{1-8} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

в каждом случае R^5 независимо выбран из галогена, циано, C_{1-8} алкила; галоген- C_{1-8} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

5 каждый из R^a и R^b , которые могут быть одинаковыми или различными, независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

каждый из R^x и R^y , которые могут быть одинаковыми или различными, независимо выбран из водорода, C_{1-8} алкила и гидроксигруппы- C_{1-8} алкила; или R^x и R^y совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо;

10 R^{x1} выбран из водорода или C_{1-8} алкила;

'n' равно 0, 1, 2 или 3;

'm' равно 0, 1 или 2;

'p' равно 0, 1 или 2;

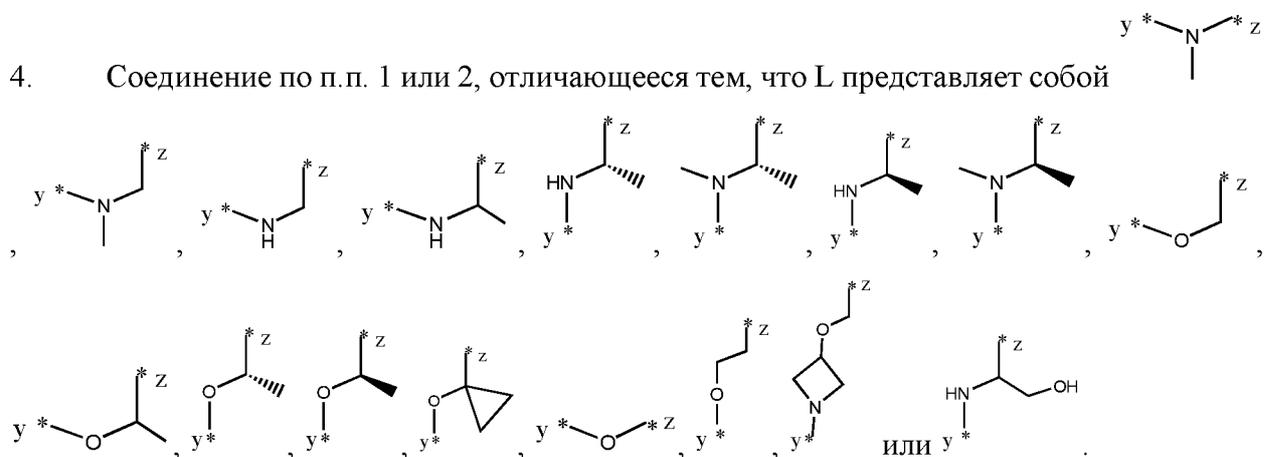
'q' равно 0, 1, 2 или 3, и

15 't' равно 0, 1, 2 или 3.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что кольцо В представляет собой циклогексил, фенил, 6-оксо-1,6-дигидропиридинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, изоксазолонил, пиразолонил, тиазолонил, пиридинил или пиримидинил.

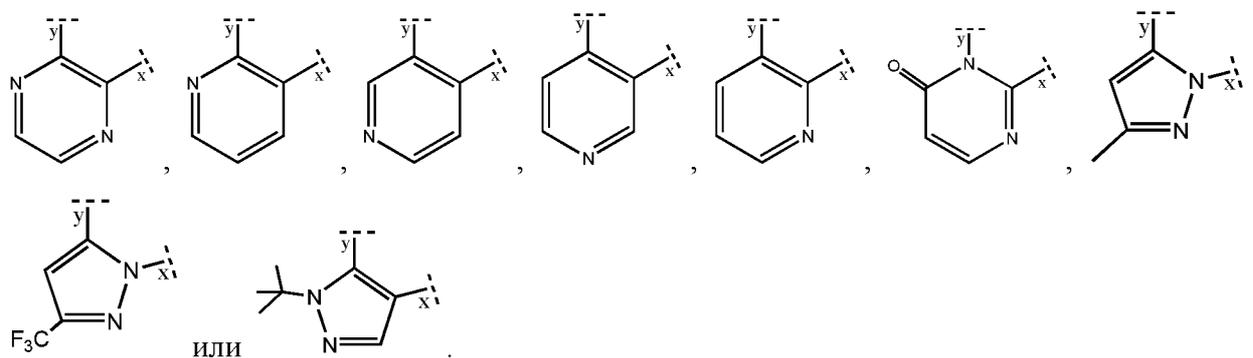
3. Соединение по п.п. 1 или 2, отличающееся тем, что L отсутствует.

20 4. Соединение по п.п. 1 или 2, отличающееся тем, что L представляет собой



5. Соединение по любому из п.п. 1-4, отличающееся тем, что R^1 представляет собой гидроксил, метил или метокси.
6. Соединение по любому из п.п. 1-5, отличающееся тем, что 'n' равно 0.
7. Соединение по любому из п.п. 1-5, отличающееся тем, что каждый R^2 независимо представляет собой циано, F, Cl, метил, этил, метокси, метоксиэтил, трифторметил, циклопропил, C(O)метил, C(O)циклопропил или оксетан-3-ил, и 'n' равно 1 или 2.
8. Соединение по любому из п.п. 1-7, отличающееся тем, что 'm' равно 0.
9. Соединение по любому из п.п. 1-7, отличающееся тем, что R^3 представляет собой метил, *трет*-бутил или трифторметил, и 'm' равно 1.
- 10 10. Соединение по любому из п.п. 1-9, отличающееся тем, что 'p' равно 0.
11. Соединение по любому из п.п. 1-9, отличающееся тем, что R^4 представляет собой F, и p равно 1.
12. Соединение по любому из п.п. 1-11, отличающееся тем, что один из R^a и R^b представляет собой водород, и другой представляет собой водород или метил.
- 15 13. Соединение по любому из п.п. 1-12, отличающееся тем, что R^a и R^b представляют собой водород.
14. Соединение по любому из п.п. 1-12, отличающееся тем, что R^a представляет собой водород, и R^b представляет собой метил.
15. Соединение по любому из п.п. 1-12, отличающееся тем, что R^1 представляет собой метил; R^a представляет собой водород, и R^b представляет собой водород.
- 20 16. Соединение по любому из п.п. 1-12, отличающееся тем, что R^1 представляет собой гидроксил; R^a представляет собой водород, и R^b представляет собой метил.

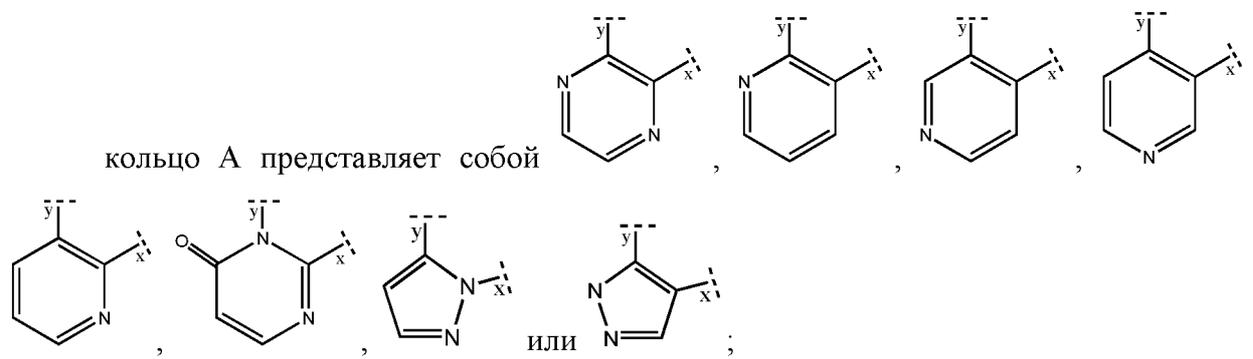
17. Соединение по п.1, отличающееся тем, что $(R^3)_m$ представляет собой



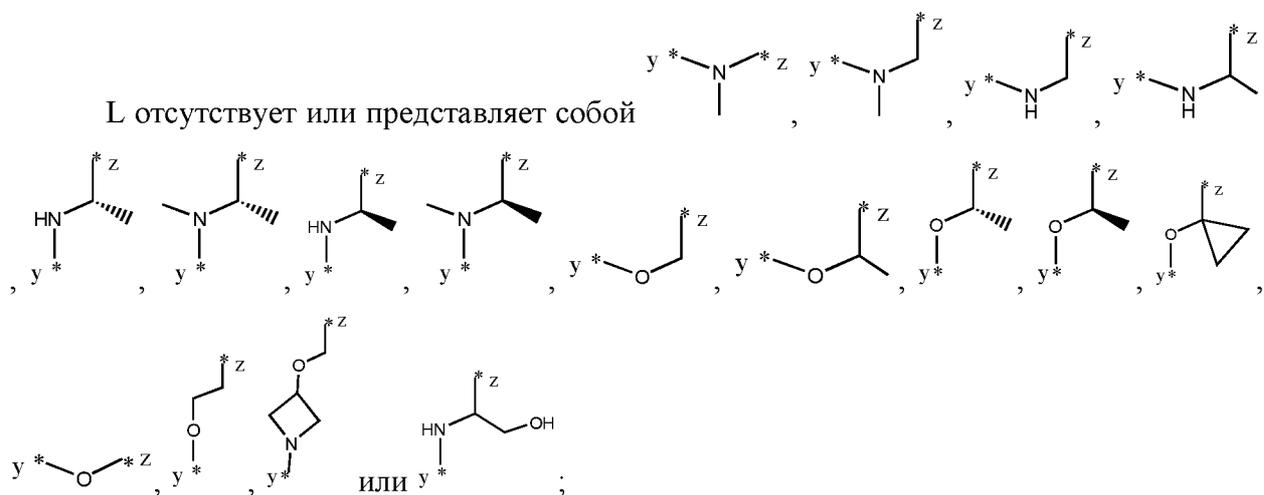
18. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что $(R^2)_n$ представляет собой

5 циклогексил, фенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 4-цианофенил, 2-циклопропилфенил, 2,4-дихлорфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 4-хлор-2-фторфенил, 2-хлор-4-метилфенил, 2,4-дифторфенил, 3,4-дифторфенил, 2,4-диметилфенил, 2-этилфенил, 2-фторфенил, 4-фторфенил, 2-фтор-4-метилфенил, 4-фтор-2-метилфенил, 4-метоксифенил, 4-(трифторметил)фенил, *o*-толуил, *n*-толуил, 4-ацетилпиперазин-1-ил, 4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил, 4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, 4-этилпиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил, 4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил, морфолин-4-ил, (2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолин-4-ил, 3,5-диметилизоксазол-4-ил, 1-метил-1*H*-пиразол-4-ил, 4-метилтиазол-5-ил, пиридин-4-ил или пиримидин-5-ил.

15 19. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что



20 кольцо В представляет собой циклогексил, фенил, 6-оксо-1,6-дигидропиридинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, изоксазолил, пиразолил, тиазолил, пиридинил или пиримидинил;



R¹ представляет собой гидроксил, метил или метокси;

5 R² представляет собой циано, F, Cl, метил, этил, метокси, метоксиэтил, трифторметил, циклопропил, C(O)метил, C(O)циклопропил или оксетан-3-ил;

R³ представляет собой метил, *трет*-бутил или трифторметил;

R⁴ представляет собой F;

R^a представляет собой водород;

10 R^b представляет собой водород или метил;

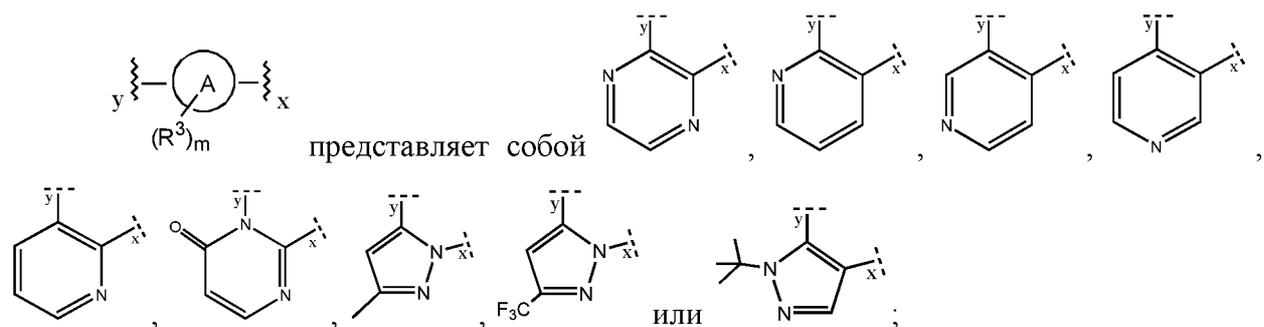
'n' равно 0, 1 или 2;

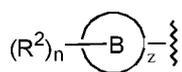
'm' равно 0 или 1;

'p' равно 0 или 1; и

'q' равно 0.

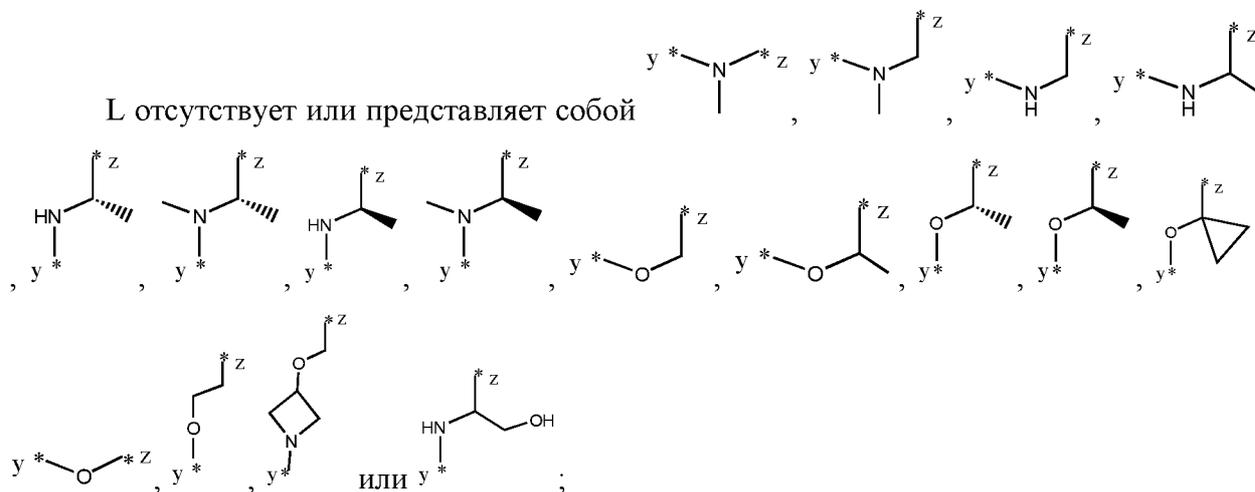
15 20. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что





представляет собой циклогексил, фенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 4-цианофенил, 2-циклопропилфенил, 2,4-дихлорфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 4-хлор-2-фторфенил, 2-хлор-4-метилфенил, 2,4-дифторфенил, 3,4-дифторфенил, 2,4-диметилфенил, 2-этилфенил, 2-фторфенил, 4-фторфенил, 2-фтор-4-метилфенил, 4-фтор-2-метилфенил, 4-метоксифенил, 4-(трифторметил)фенил, *o*-толуил, *n*-толуил, 4-ацетилпиперазин-1-ил, 4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил, 4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, 4-этилпиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил, 4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил, морфолин-4-ил, (2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолин-4-ил, 3,5-диметилизоксазол-4-ил, 1-метил-1*H*-пиразол-4-ил, 4-метилтиазол-5-ил, пиридин-4-ил или пиримидин-5-ил;

L отсутствует или представляет собой



15 R^1 представляет собой гидроксил, метил или метокси;

R^4 представляет собой F;

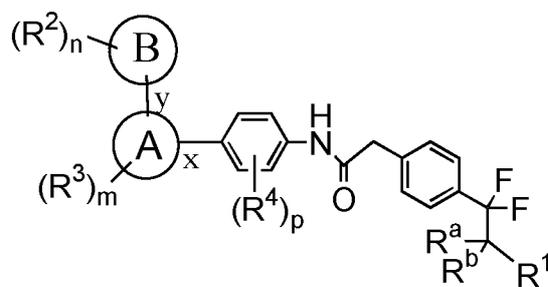
R^a представляет собой водород;

R^b представляет собой водород или метил;

'p' равно 0 или 1; и

20 'q' равно 0.

21. Соединение формулы (II)

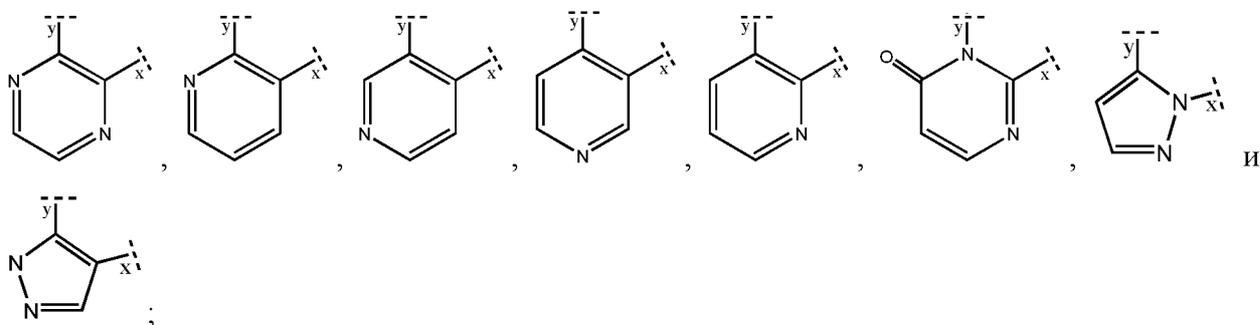


(II)

или его таутомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

где

5 кольцо А выбрано из



кольцо В выбрано из C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила, 3-15-членного гетероциклила и 5-14-членного гетероарила;

10 каждый из x и y представляет собой место присоединения;

R¹ выбран из гидроксила, C₁₋₈ алкила и C₁₋₈ алкокси;

в каждом случае R² независимо выбран из циано, галогена, гидроксила, C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ алкокси, C₁₋₈ алкокси-C₁₋₈ алкила, галоген-C₁₋₈ алкила, галоген-C₁₋₈ алкокси, гидрокси-C₁₋₈ алкила, C(O)C₁₋₈ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C(O)C₃₋₆ циклоалкила и 3-15-членного гетероциклического кольца;

в каждом случае R³ независимо выбран из галогена, циано, C₁₋₈ алкила; галоген-C₁₋₈ алкила и C₃₋₆ циклоалкила;

в каждом случае R⁴ независимо выбран из галогена, циано, C₁₋₈ алкила; галоген-C₁₋₈ алкила и C₃₋₆ циклоалкила;

каждый из R^a и R^b , которые могут быть одинаковыми или различными, независимо выбран из водорода и C_{1-8} алкила;

'n' равно 0, 1, 2 или 3;

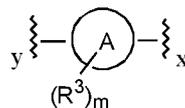
'm' равно 0, 1 или 2; и

5 'p' равно 0, 1 или 2;

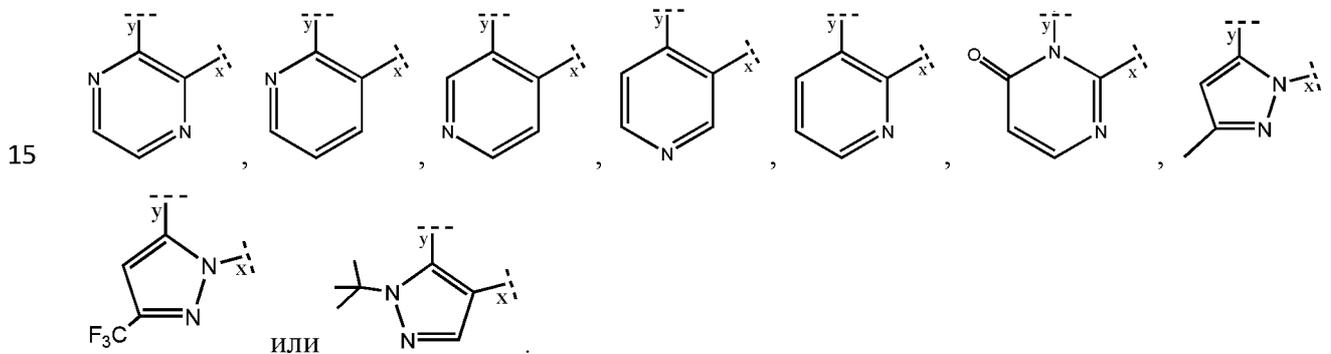
22. Соединение по п.21, отличающееся тем, что кольцо В представляет собой фенил, 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, пиразолил, пиридинил или пиримидинил.

23. Соединение по п.п. 21 или 22, отличающееся тем, что R^2 представляет собой циано, F, Cl, метил, этил, метокси, метоксиэтил, трифторметил, C(O)метил, C(O)циклопропил или оксетан-3-ил, и 'n' равно 1 или 2.

24. Соединение по любому из п.п. 21-23, отличающееся тем, что R^3 представляет собой метил, *трет*-бутил или трифторметил, и 'm' равно 1.



25. Соединение по п.21, отличающееся тем, что $(R^3)_m$ представляет собой

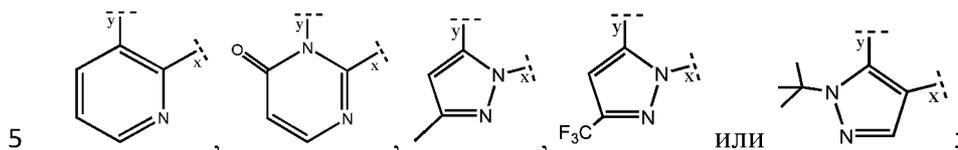
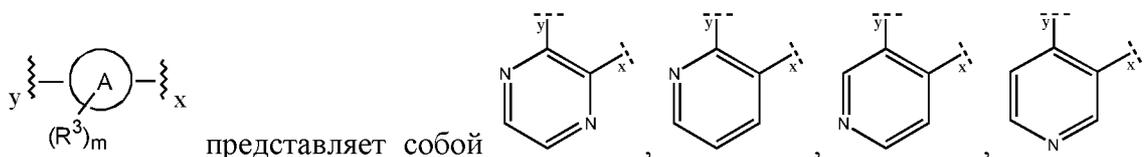


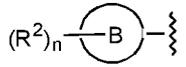
26. Соединение по п.21, отличающееся тем, что $(R^2)_n$ представляет собой фенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 4-цианофенил, 2,4-дихлорфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 4-хлор-2-фторфенил, 2,4-дифторфенил, 3,4-дифторфенил, 2,4-диметилфенил, 2-этилфенил, 2-фторфенил, 4-фторфенил, 2-фтор-4-метилфенил, 4-фтор-2-метилфенил, 4-метоксифенил, 4-(трифторметил)фенил, *о*-толуил, *п*-толуил, 4-ацетилпиперазин-1-ил, 4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил, 4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, 4-этилпиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил, 4-(оксетан-3-

20

ил)пиперазин-1-ил, морфолин-4-ил, (2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолин-4-ил, 1-метил-1*H*-пиразол-4-ил, пиридин-4-ил или пиримидин-5-ил.

27. Соединение по п. 21, отличающееся тем, что



10
 
 представляет собой фенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 4-цианофенил, 2,4-дихлорфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 4-хлор-2-фторфенил, 2,4-дифторфенил, 3,4-дифторфенил, 2,4-диметилфенил, 2-этилфенил, 2-фторфенил, 4-фторфенил, 2-фтор-4-метилфенил, 4-фтор-2-метилфенил, 4-метоксифенил, 4-(трифторметил)фенил, *o*-толуил, *n*-толуил, 4-ацетилпиперазин-1-ил, 4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил, 4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, 4-этилпиперазин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, 4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил, 4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил, морфолин-4-ил, (2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолин-4-ил, 1-метил-1*H*-пиразол-4-ил, пиридин-4-ил или
 15
 пиримидин-5-ил;

R^1 представляет собой гидроксил, метил или метокси;

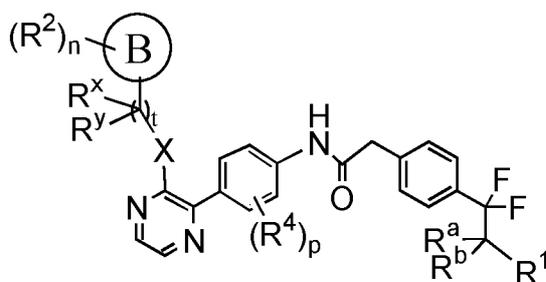
R^4 представляет собой F;

R^a представляет собой водород;

R^b представляет собой водород или метил; и

20 'p' равно 0 или 1.

28. Соединение формулы (III)

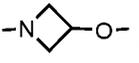


(III)

или его таутомер, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

где

- 5 кольцо В выбрано из C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила, 3-15-членного гетероциклила и 5-14-членного гетероарила;

X выбран из -O-, -NR^{x1}- и  ;

R¹ выбран из гидроксила, C₁₋₈ алкила и C₁₋₈ алкокси;

- 10 в каждом случае R² независимо выбран из циано, галогена, гидроксила, C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ алкокси, C₁₋₈ алкокси-C₁₋₈ алкила, галоген-C₁₋₈ алкила, галоген-C₁₋₈ алкокси, гидрокси-C₁₋₈ алкила, C(O)C₁₋₈ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C(O)C₃₋₆ циклоалкила и 3-15-членного гетероциклического кольца;

 в каждом случае R⁴ независимо выбран из галогена, циано, C₁₋₈ алкила; галоген-C₁₋₈ алкила и C₃₋₆ циклоалкила;

- 15 каждый из R^a и R^b, которые могут быть одинаковыми или различными, независимо выбран из водорода и C₁₋₈ алкила;

 каждый из R^x и R^y, которые могут быть одинаковыми или различными, независимо выбран из водорода, C₁₋₈ алкила и гидрокси-C₁₋₈ алкила; или R^x и R^y совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо;

- 20 R^{x1} выбран из водорода или C₁₋₈ алкила;

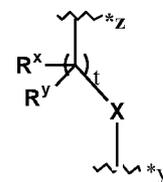
 ‘n’ равно 0, 1, 2 или 3;

 ‘p’ равно 0, 1 или 2; и

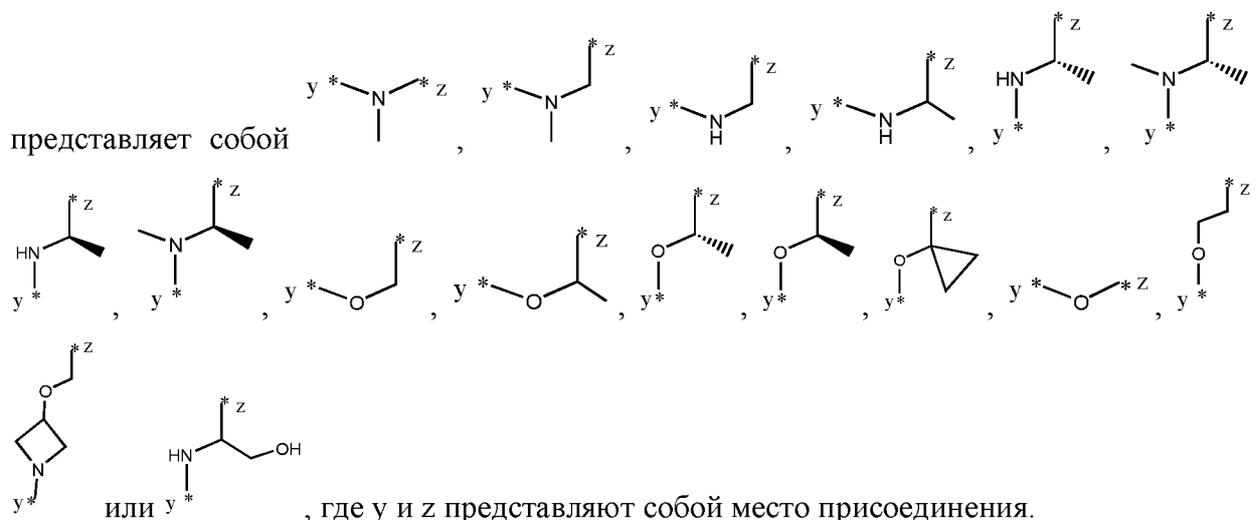
 ‘t’ равно 0, 1, 2 или 3.

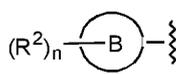
29. Соединение по п. 27, отличающееся тем, что кольцо В представляет собой циклогексил, фенил, пиперазинил, изоксазолил или триазолил.

30. Соединение по п. 29 или 29, отличающееся тем, что Х представляет собой -O-, -NH-

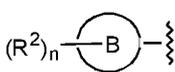


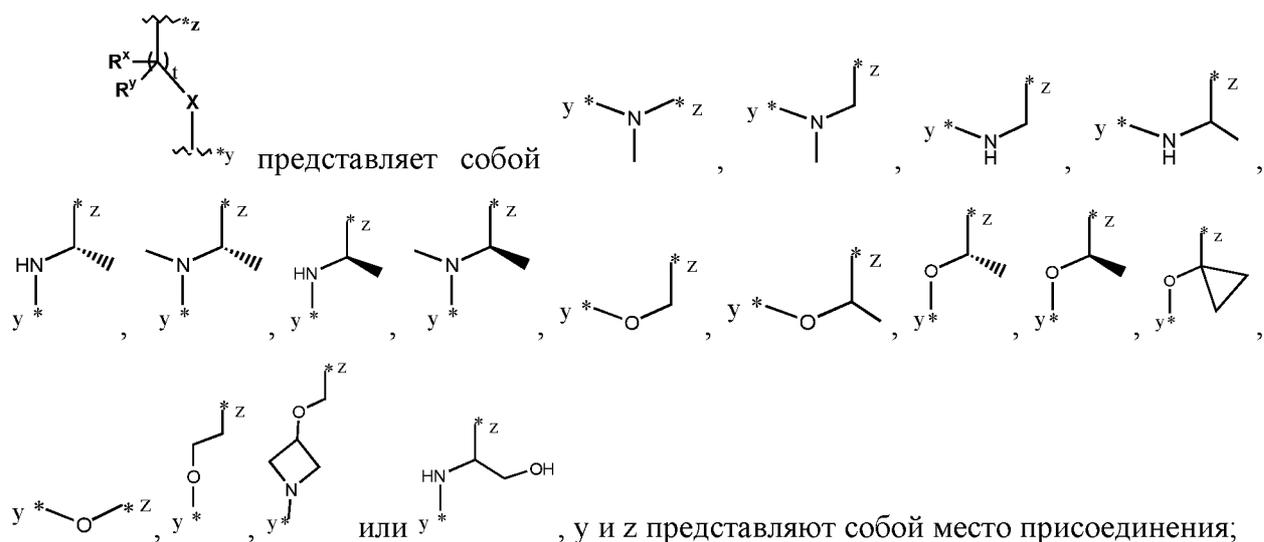
5 31. Соединение по любому из п.п. 28-30, отличающееся тем, что



32. Соединение по п.28, отличающееся тем, что $(R^2)_n$  представляет собой циклогексил, фенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-циклопропилфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 2-хлор-4-метилфенил, 2,4-диметилфенил, 4-фтор-2-метилфенил, 3,5-диметилизоксазол-4-ил или 4-метилтиазол-5-ил.

33. Соединение по п.28, отличающееся тем, что

$(R^2)_n$  представляет собой циклогексил, фенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-циклопропилфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 2-хлор-4-метилфенил, 2,4-диметилфенил, 4-фтор-2-метилфенил, 3,5-диметилизоксазол-4-ил или 4-метилтиазол-5-ил;



R^1 представляет собой гидроксил, метил или метокси;

5 R^4 представляет собой F;

R^a представляет собой водород;

R^b представляет собой водород или метил; и

'p' равно 0 или 1.

34. Соединение, выбранное из

10 *N*-(4-(3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-ацетамида;

N-(4-(3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

15 *N*-(4-(3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(3-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(2-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-ацетамида;

20 *N*-(4-(3-(4-хлор-2-фторфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)-фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(4-хлорфенил)пиридин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-ацетамида;

2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(4-фторфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

5 2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(3,4-дифторфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(2,4-дифторфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)-фенил)ацетамида;

10 2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-фторфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-(4-(трифторметил)фенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-(*n*-толуил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

15 2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-фенилпиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(4-цианофенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-ацетамида;

20 2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-(пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-морфолинопиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

25 2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(5-(4-фторфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(1-(*трет*-бутил)-5-(4-фторфенил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(1-(*трет*-бутил)-5-(4-фторфенил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

5 *N*-(4-(3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

10 *N*-(4-(3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил)-2-фторфенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(5-(4-фторфенил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)фенил)ацетамида;

15 *N*-(4-(5-(2-хлорфенил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(2-хлорфенил)пиридин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-(*о*-толуил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

20 2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-(4-этилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

25 *N*-(4-(2-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-ацетамида;

N-(4-(4-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-((2*S*,6*R*)-2,6-диметилморфолино)-пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(2-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

5 *N*-(4-(5-(2,4-дихлорфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(2-хлор-4-фторфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

10 2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

15 2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-(пиримидин-5-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-(4-фтор-2-метилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

20 *N*-(4-(3-(2-хлор-4-фторфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)-фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(4-хлорфенил)пиридин-4-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2,4-диметилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

25 2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-фтор-4-метилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(1-(2-хлор-4-фторфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(2,4-дихлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-ацетамида;

2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2,4-диметилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

5 (*S*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

(*R*)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

10 *N*-(4-(3-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-((4-хлорфенил)(метил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(бензил(метил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)-фенил)ацетамида;

15 *N*-(4-(3-(бензиламино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-((1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

20 (*R*)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-((1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

(*R*)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-(метил(1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

(*S*)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-((1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

25 (*S*)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-(метил(1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

(*S*)-*N*-(4-(3-((1-(4-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

- (S)-N-(4-(3-((1-(3-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;
- (S)-N-(4-(3-((1-(4-хлорфенил)этил)(метил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;
- 5 (S)-N-(4-(3-((1-(2-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;
- (S)-2-(4-(1,1-дифтопропил)фенил)-N-(4-(3-((1-(4-фтор-2-метилфенил)этил)-амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;
- 10 N-(4-(3-(((S)-1-(2-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;
- (S)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-((1-(2,4-диметилфенил)этил)амино)-пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;
- (S)-N-(4-(3-((1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;
- 15 N-(4-(3-((циклогексилметил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;
- N-(4-(3-(((S)-1-(4-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;
- N-(4-(3-(((S)-1-(2-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)-2-фторфенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;
- 20 N-(4-(3-(((S)-1-(2-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)-3-фторфенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;
- N-(4-(3-(бензилокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-ацетамида;
- 25 2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(1-фенилэтокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;
- N-(4-(3-((2-хлор-4-фторбензил)окси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(бензилокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

(*R*)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-(1-фенилэтокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

5 (*S*)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-(1-фенилэтокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(1-(2-циклопропилфенил)этокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

10 2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(1-фенилциклопропокси)-пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

(*R*)-*N*-(4-(3-(1-(2-хлорфенил)этокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-((*R*)-1-(2-хлорфенил)этокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

15 (*S*)-*N*-(4-(3-(1-(2-хлорфенил)этокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-((*S*)-1-(2-хлорфенил)этокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

20 *N*-(4-(3-(2-хлорфенокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-ацетамида;

N-(4-(3-((*R*)-1-(2-хлор-4-метилфенил)этокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

25 2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)этокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-((2-хлорбензил)окси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(2-(4-метилтиазол-5-ил)этокси)пиазин-2-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(циклогексилметокси)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

5 *N*-(4-(3-(3-(бензилокси)азетидин-1-ил)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(((*S*)-1-(2,4-диметилфенил)этил)амино)пиазин-2-ил)фенил)ацетамида;

10 *N*-(4-(3-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

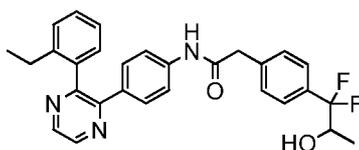
2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-((2-гидрокси-1-фенилэтил)амино)-пиазин-2-ил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-*N*-(4-(3-(((*R*)-1-(2,4-диметилфенил)этокси)пиазин-2-ил)фенил)ацетамида; или

15 2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-*N*-(4-(3-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиазин-2-ил)фенил)ацетамида и

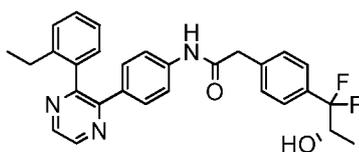
их фармацевтически приемлемых солей.

35. Соединение формулы



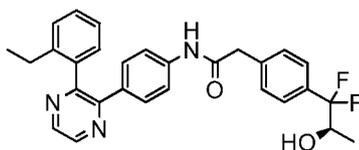
20 или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

36. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

37. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

38. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-37 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

5 39. Фармацевтическая композиция по п. 38, отличающаяся тем, что указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой носитель или разбавитель.

40. Способ лечения заболевания, нарушения, синдрома или состояния, опосредованного RORγt, у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по
10 любому из п.п. 1-37.

41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что указанное заболевание, нарушение, синдром или состояние представляет собой воспалительное или аутоиммунное заболевание.

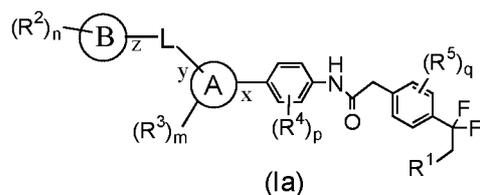
42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что указанное воспалительное или
15 аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, псориаза, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), астмы, рассеянного склероза, колита, язвенного колита и воспалительной болезни кишечника.

43. Способ по п. 40, отличающийся тем, что указанное заболевание, нарушение,
20 синдром или состояние представляет собой боль, хроническую боль, острую боль, воспалительную боль, артритную боль, невропатическую боль, послеоперационную боль, боль после хирургии, боль внутренних органов, зубную боль, предменструальную боль, центральную боль, боль при раке, боль, вызванную ожогами, мигрень или кластерные головные боли, повреждение нерва, неврит, невралгию, отравление, ишемическое повреждение, интерстициальный цистит, вирусную, паразитарную или бактериальную
25 инфекцию, посттравматическое повреждение или боль, связанную с синдромом раздраженного кишечника.

44. Способ по п. 40, отличающийся тем, что указанное заболевание, нарушение, синдром или состояние представляет собой хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), астму, бронхоспазмы или кашель.

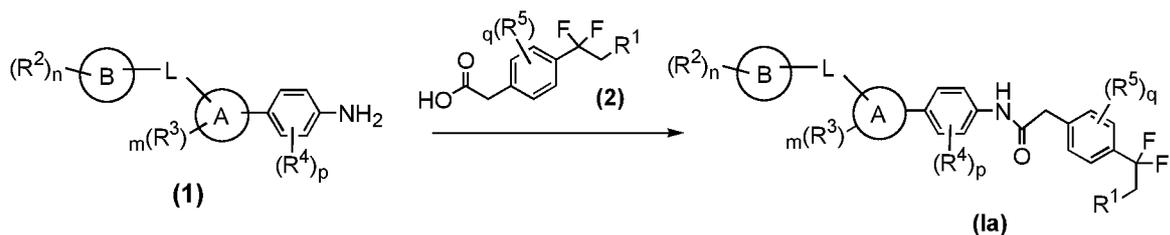
45. Способ лечения заболевания, нарушения, синдрома или состояния, выбранного из хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), астмы, кашля, боли, воспалительной боли, хронической боли, острой боли, артрита, остеоартрита, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, колита, язвенного колита, псориаза и воспалительной болезни кишечника, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из п.п. 1-37.

46. Способ получения соединения формулы (Ia)



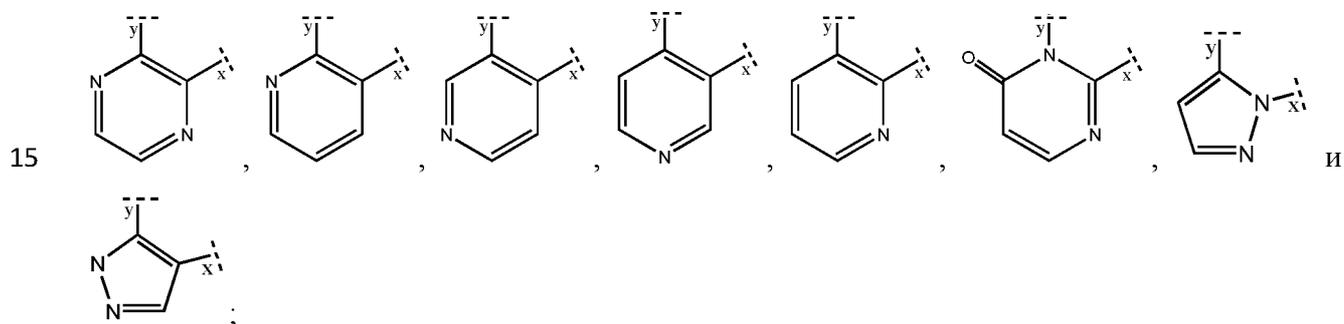
или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

- 10 (i) взаимодействие соединения формулы (1) с соединением формулы (2) для получения соединения формулы (Ia)



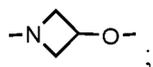
где

кольцо А выбрано из



кольцо В выбрано из C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила, 3-15-членного гетероциклила и 5-14-членного гетероарила;

L отсутствует или представляет собой $y^*-\text{X}-(\text{CR}^x\text{R}^y)_t-^*z$; X выбран из O, NR^{x1} и



каждый из x, y и z представляет собой место присоединения;

R^1 выбран из гидроксила, C_{1-8} алкила и C_{1-8} алкокси;

5 в каждом случае R^2 независимо выбран из циано, галогена, гидроксила, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} алкокси- C_{1-8} алкила, галоген- C_{1-8} алкила, галоген- C_{1-8} алкокси, гидрокси- C_{1-8} алкила, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-8}$ алкила, C_{3-6} циклоалкила, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{3-6}$ циклоалкила и 3-15-членного гетероциклического кольца;

10 в каждом случае R^3 независимо выбран из галогена, циано, C_{1-8} алкила; галоген- C_{1-8} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

в каждом случае R^4 независимо выбран из галогена, циано, C_{1-8} алкила; галоген- C_{1-8} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

в каждом случае R^5 независимо выбран из галогена, циано, C_{1-8} алкила; галоген- C_{1-8} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

15 каждый из R^x и R^y , которые могут быть одинаковыми или различными, независимо выбран из водорода, C_{1-8} алкила и гидрокси- C_{1-8} алкила; или R^x и R^y совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо;

R^{x1} выбран из водорода или C_{1-8} алкила;

'n' равно 0, 1, 2 или 3;

20 'm' равно 0, 1 или 2;

'p' равно 0, 1 или 2;

'q' равно 0, 1, 2 или 3, и

't' равно 0, 1, 2 или 3.

47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что взаимодействие указанного соединения
25 формулы (1) с соединением формулы (2) проводят в присутствии агента сочетания.

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что указанный агент сочетания выбран из

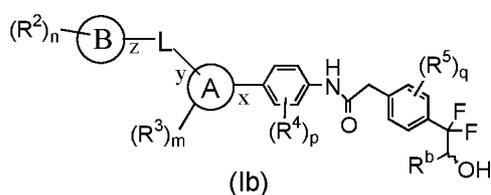
1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI), ангидрида пропилфосфоновой кислоты (T3P), *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида (DCC) и гексафторфосфата 3-оксида 1-[бис(диметиламино)метиле]н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния (HATU) или их комбинации.

5 49. Способ по п. 46, отличающийся тем, что взаимодействие указанного соединения формулы (1) с соединением формулы (2) проводят в присутствии основания.

50. Способ по п. 49, отличающийся тем, что указанное основание выбрано из Et₃N, DIPEA, пиридина или DMAP.

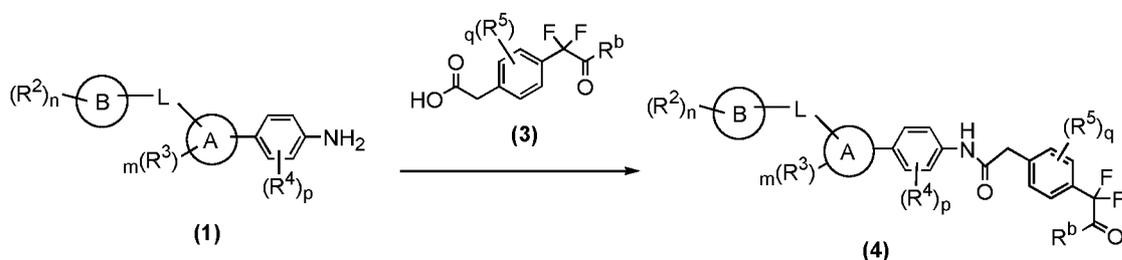
51. Способ получения соединения формулы (Ib)

10

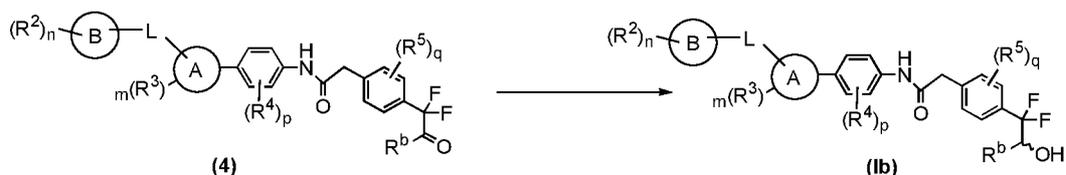


или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:

(i) взаимодействие соединения формулы (1) с соединением формулы (3) для получения соединения формулы (4); и

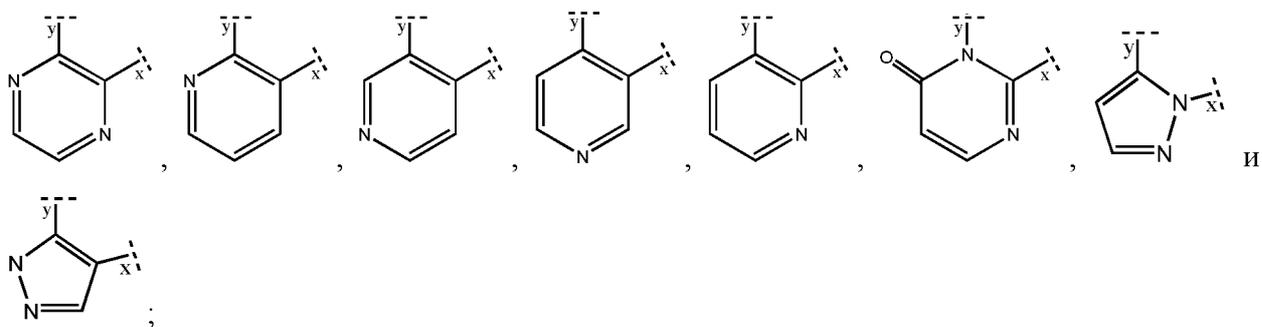


15 (ii) восстановление кетонной группы в соединении формулы (4) для получения соединения формулы (Ib)



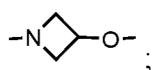
где

кольцо А выбрано из



кольцо В выбрано из C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила, 3-15-членного гетероциклила и 5-14-членного гетероарила;

5 L отсутствует или представляет собой $y^*-X-(CR^xR^y)_t-^*z$; X выбран из O, NR^{x1} и



каждый из x, y и z представляет собой место присоединения;

в каждом случае R² независимо выбран из циано, галогена, гидроксила, C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ алкокси, C₁₋₈ алкокси-C₁₋₈ алкила, галоген-C₁₋₈ алкила, галоген-C₁₋₈ алкокси, гидрокси-
10 C₁₋₈ алкила, C(O)C₁₋₈ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C(O)C₃₋₆ циклоалкила и 3-15-членного гетероциклического кольца;

в каждом случае R³ независимо выбран из галогена, циано, C₁₋₈ алкила; галоген-C₁₋₈ алкила и C₃₋₆ циклоалкила;

в каждом случае R⁴ независимо выбран из галогена, циано, C₁₋₈ алкила; галоген-C₁₋₈
15 алкила и C₃₋₆ циклоалкила;

в каждом случае R⁵ независимо выбран из галогена, циано, C₁₋₈ алкила; галоген-C₁₋₈ алкила и C₃₋₆ циклоалкила;

R^b представляет собой C₁₋₈ алкил;

каждый из R^x и R^y, которые могут быть одинаковыми или различными, независимо
20 выбран из водорода, C₁₋₈ алкила и гидрокси-C₁₋₈ алкила; или R^x и R^y совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо;

R^{x1} выбран из водорода или C₁₋₈ алкила;

'n' равно 0, 1, 2 или 3;

'm' равно 0, 1 или 2;

'p' равно 0, 1 или 2;

'q' равно 0, 1, 2 или 3, и

't' равно 0, 1, 2 или 3.

52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что взаимодействие указанного соединения формулы (1) с соединением формулы (3) проводят в присутствии агента сочетания.
53. Способ по п. 52, отличающийся тем, что указанный агент сочетания выбран из 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI), ангидрида пропилфосфоновой кислоты (TzP), *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида (DCC) и гексафторфосфата 3-оксида 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния (HATU) или их комбинации.
54. Способ по п. 51, отличающийся тем, что взаимодействие указанного соединения формулы (1) с соединением формулы (3) проводят в присутствии основания.
55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что указанное основание выбрано из Et₃N, DIPEA, пиридина или DMAP.
56. Способ по п. 51, отличающийся тем, что восстановление соединения формулы (4) проводят с применением боргидрида натрия.