

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046605**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |                                       |               |                              |
|---------------------------------------|---------------|------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07D 401/04</i> (2006.01) |
| <b>2024.03.28</b>                     |               | <i>C07D 211/22</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки                     |               | <i>C07D 401/14</i> (2006.01) |
| <b>202290927</b>                      |               | <i>A61K 31/506</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки               |               | <i>A61P 3/00</i> (2006.01)   |
| <b>2020.10.06</b>                     |               |                              |

---

(54) **АГОНИСТЫ GPR119**

---

- |  |                       |
|--|-----------------------|
| (31) <b>62/911,833</b>   | (56) WO-A1-2010004347 |
| (32) <b>2019.10.07</b>   | GB-A-2498976          |
| (33) <b>US</b>   | KR-B1-101726819       |
| (43) <b>2022.08.05</b>   | WO-A1-2004041813      |
| (86) <b>PCT/US2020/054403</b>  | WO-A1-2009106565      |
| (87) <b>WO 2021/071837 2021.04.15</b>  |                       |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br><b>КАЛЛИОУП, ИНК. (US)</b>            |                       |
| (72) Изобретатель:<br><b>Себхат Ияссу, Хэ Шувэнь, Мойес<br/>Кристофер (US)</b> |                       |
| (74) Представитель:<br><b>Медведев В.Н. (RU)</b>                               |                       |

- 
- (57) Изобретение относится по меньшей мере частично к агонистам GPR119, находящим применение для лечения состояний или расстройств, воздействующих на нервную регуляцию пищеварительной системы. Согласно некоторым вариантам осуществления агонисты GPR119 представляют собой ограниченные пищеварительной системой соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или заболевание представляет собой метаболическое расстройство, такое как диабет, ожирение, неалкогольный стеатогепатит (NASH), или нарушение питания, такое как синдром короткого кишечника.

**B1**

**046605**

**046605  
B1**

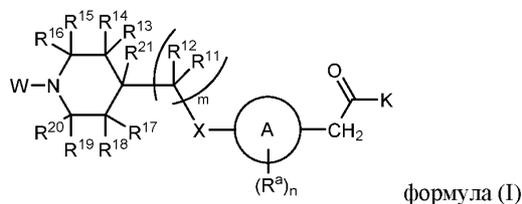
### Ссылка на родственную заявку

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной патентной заявки США № 62/911833, поданной 07 октября 2019 г., которая во всей своей полноте включена в настоящий документ посредством ссылки.

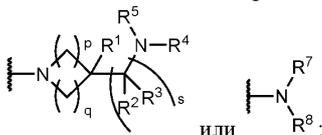
### Сущность настоящего изобретения

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыты агонисты сопряженного с G-белком рецептора 119 (GPR119), пригодные для применения в лечении состояний или расстройств, воздействующих на нервную регуляцию пищеварительной системы. Согласно некоторым вариантам осуществления агонисты GPR119 являются ограниченными пищеварительной системой или селективно модулируют рецепторы GPR119, расположенные в кишечнике. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние, выбранное из группы, которую составляют расстройства центральной нервной системы (ЦНС), такие как расстройства настроения, тревога, депрессия, аффективные расстройства, шизофрения, беспокойство, когнитивные расстройства, наркотическая зависимость, аутизм, эпилепсия, нейродегенеративные расстройства, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сильная приступообразная головная боль с периодическими рецидивами, мигрень, боль; метаболические состояния, в том числе диабет и его осложнения, такие как хроническое заболевание почек/диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая нейропатия, сердечно-сосудистое заболевание, метаболический синдром, ожирение, нарушение липидного состава крови и неалкогольный стеатогепатит (NASH); нарушения питания и пищеварения, такие как повышенный аппетит, истощение, нервно-психическая анорексия, синдром короткого кишечника, синдром кишечной недостаточности, кишечная недостаточность и другие расстройства питания; воспалительные расстройства и аутоиммунные заболевания, такие как воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, болезнь глютеновой недостаточности и энтерит, в том числе индуцированный химиотерапией энтерит или индуцированный облучением энтерит; некротизирующий энтероколит; заболевания/расстройства желудочно-кишечной барьерной дисфункции, такой как обусловленная окружающей средой кишечная дисфункция, спонтанный бактериальный перитонит; функциональные желудочно-кишечные расстройства, такие как синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, функциональное вздутие/увеличение объема живота, функциональный понос, функциональный запор и индуцированный опиоидами запор; парез желудка; тошнота и рвота; расстройства, связанные с дисбиозом кишечной флоры, и другие состояния, воздействующие на нервную регуляцию пищеварительной системы.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыты соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат,



при этом К представляет собой

$R^1$  представляет собой водород, -ОН,  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{3-8}$ -циклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкил, причем алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещенными и содержат от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из галогена, -ОН и -О( $C_{1-6}$ -алкил);

каждый  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -фторалкил; или

$R^2$  и  $R^3$  при одном атоме углерода совместно образуют =О;

$R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -фторалкил,  $C_{2-8}$ -алкенил,  $C_{2-8}$ -алкинил,  $C_{3-8}$ -пиклоалкил,  $C_{5-8}$ -циклоалкенил, 4-8-членный гетероциклоалкил,  $-[(CH_2)_r-Z]_t-R^6$ ,  $-[(CHR^d)_r-Z]_t-R^6$  или  $-[(C(R^d)_2)_r-Z]_t-R^6$ , при этом каждый алкил, фторалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и 4-8-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ;

$R^5$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -фторалкил,  $C_{2-8}$ -алкенил,  $C_{2-8}$ -алкинил,  $C_{3-8}$ -циклоалкил,  $C_{5-8}$ -пиклоалкенил, 4-8-членный гетероциклоалкил,  $-[(CH_2)_r-Z]_t-R^6$ ,  $-[(CHR^d)_r-Z]_t-R^6$  или  $-[(C(R^d)_2)_r-Z]_t-R^6$ ; при этом каждый алкил, фторалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и 4-8-членный гетероциклоалкил является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ;

каждый Z независимо представляет собой  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2NR^d-$ ,  $-CH_2N^+(Rd)_2-$ ,  $-NH-C(=O)-NH-$ ,  $-C(=O)NH-$ ,  $-CH_2S(=O)_2-$  или  $-CH_2S(=O)-$ ;

каждый г независимо составляет от 1 до 6;

каждый  $t$  независимо составляет от 1 до 6;

$R^6$  представляет собой водород,  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -фторалкил,  $C_{2-8}$ -алкенил,  $C_{2-8}$ -алкинил,  $C_{3-8}$ -циклоалкил,  $C_{5-8}$ -циклоалкенил или 4-8-членный гетероциклоалкил, причем алкил, фторалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил или 4-8-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ; или

$R^4$  и  $R^5$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ;

$R^7$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ -алкил или  $C_{1-4}$ -фторалкил;

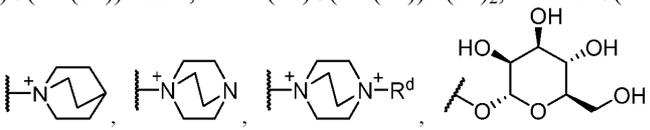
$R^8$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -фторалкил,  $C_{2-8}$ -алкенил,  $C_{2-8}$ -алкинил,  $C_{3-8}$ -циклоалкил,  $C_{5-8}$ -циклоалкенил, 4-8-членный гетероциклоалкил,  $-[(CH_2)_t-Z]_t-R^6$ ,  $-[(CHR^d)_t-Z]_t-R^6$  или  $-[(C(R^d)_2)_t-Z]_t-R^6$ , при этом каждый алкил, фторалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и 4-8-членный гетероциклоалкил является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ; или

$R^8$  представляет собой  $-(C_{1-8}\text{-алкил})-NH-R^9$ ,  $-(C_{1-8}\text{-алкил})-C(=O)NH-R^9$ ,  $-(C_{1-8}\text{-алкил})-C(=O)-N(R^9)_2$  или  $-(C_{1-8}\text{-алкил})-NHC(=O)NH-R^9$ , при этом алкил является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ;

каждый  $R^9$  независимо представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил или  $C_{1-8}$ -фторалкил, который является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ; или

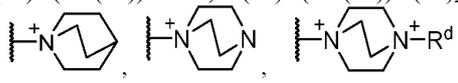
два  $R^9$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил, который является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ;

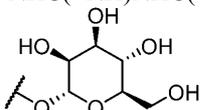
каждый  $R^c$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-NH(R^d)$ ,  $-CH_2NH(R^d)$ ,  $-N(R^d)_2$ ,  $-CH_2N(R^d)_2$ ,  $-N(R^d)_3^+$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-CH_2C(=O)OH$ ,  $-CH_2CH_2C(=O)OH$ ,  $-S(=O)_2OH$ ,  $-S(=O)OH$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-P(=O)(OH)(R^d)$ ,  $-P(=O)(OH)(H)$ ,  $-P(=O)(OH)(OR^d)$ ,  $-B(OH)_2$ ,  $-B(OR^d)(OH)$ ,  $-NHCONHS(=O)_2(R^d)$ ,  $-N(R^d)CONHS(=O)_2(R^d)$ ,  $-NHCON(R^d)S(=O)_2(R^d)$ ,  $-C(=O)NHS(=O)_2(R^d)$ ,  $-S(=O)_2NHC(=O)R^d$ ,  $-NHC(=NH)NH_2$ ,  $-NHC(=NH)NHR^d$ ,  $-NHC(=NH)N(R^d)_2$ ,  $-N(R^d)C(=NH)NH_2$ ,  $-N(R^d)C(=NH)NH(R^d)$ ,  $-N(R^d)C(=NH)N(R^d)_2$ ,  $-NHC(=N(R^d))NH_2$ ,  $-NHC(=N(R^d))NHR^d$ ,  $-NHC(=N(R^d))N(R^d)_2$ ,  $-N(R^d)C(=N(R^d))NH_2$ ,  $-N(R^d)C(=N(R^d))NHR^d$ ,  $-N(R^d)C(=N(R^d))N(R^d)_2$ ,  $-NHC(=NH)NHC(=NH)NH_2$ ,

 или 4-6-членный гетероцикл, который является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя, которые выбраны из  $C_{1-6}$ -алкила,  $-O-(C_{1-6}\text{-алкил})$ ,  $-OH$ ,  $=O$  и  $=S$ ;

каждый  $R^d$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -фторалкил или  $C_{3-6}$ -циклоалкил;

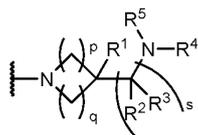
каждый  $R^e$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-N(R^d)_3^+$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-CH_2C(=O)OH$ ,  $-CH_2CH_2C(=O)OH$ ,  $-S(=O)_2OH$ ,  $-S(=O)OH$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-P(=O)(OH)(R^d)$ ,  $-P(=O)(OH)(H)$ ,  $-P(=O)(OH)(OR^d)$ ,  $-B(OH)_2$ ,  $-B(OR^d)(OH)$ ,  $-NHCONHS(=O)_2(R^d)$ ,  $-N(R^d)CONHS(=O)_2(R^d)$ ,  $-NHCON(R^d)S(=O)_2(R^d)$ ,  $-C(=O)NHS(=O)_2(R^d)$ ,  $-S(O)_2NHC(O)R^d$ ,  $-NHC(=NH)NH_2$ ,  $-NHC(=NH)NHR^d$ ,  $-NHC(=NH)N(R^d)_2$ ,  $-N(R^d)C(=NH)NH_2$ ,  $-N(R^d)C(=NH)NH(R^d)$ ,  $-N(R^d)C(=NH)N(R^d)_2$ ,  $-NHC(=N(R^d))NH_2$ ,  $-NHC(=N(R^d))NHR^d$ ,  $-NHC(=N(R^d))N(R^d)_2$ ,  $-N(R^d)C(=N(R^d))NH_2$ ,  $-N(R^d)C(=N(R^d))NHR^d$ ,  $-N(R^d)C(=N(R^d))N(R^d)_2$ ,

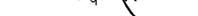
$-NHC(=NH)NHC(=NH)NH_2$ ,  $N(R^d)C(=NH)NHC(=NH)NH_2$ , 

 или 4-6-членный гетероцикл, который является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя, которые выбраны из  $C_{1-6}$ -алкила,  $-O-(C_{1-6}\text{-алкил})$ ,  $-OH$ ,  $=O$  и  $=S$ ;

кольцо А представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил;

каждый  $R^a$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -фторалкил или  $C_{3-6}$ -циклоалкил;



Х, когда К представляет собой , представляет собой  $-O-$ ,  $-NR^N-$ ,  $^*-CH_2O-$ ,  $^*-CH_2NR^N-$ ,  $^*-C(=O)O-$ ,  $^*-C(=O)NR^N-$ ,  $^*-CH_2C(=O)O-$ ,  $^*-CH_2C(=O)NR^N-$ ,  $^*-OC(=O)-$ ,  $^*-NR^NC(=O)-$ ,  $^*-CH_2OC(=O)-$  или  $^*-CH_2NR^NC(=O)-$ , где \* представляет собой точку присоединения к кольцу А;

$R^N$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ -алкил; или



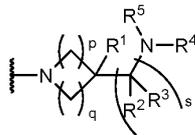
Х, когда К представляет собой , представляет собой  $-O-$ ,  $-NR^N-$ ,  $^*-CH_2O-$ ,  $^*-CH_2NR^N-$ ,  $^*-C(=O)O-$ ,  $^*-C(=O)NR^N-$ ,  $^*-CH_2C(=O)O-$ ,  $^*-CH_2C(=O)NR^N-$ ,  $^*-OC(=O)-$ ,  $^*-CH_2OC(=O)-$  или  $^*-CH_2NR^NC(=O)-$ , где \* пред-

ставляет собой точку присоединения к кольцу А;

$R^N$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ -алкил;

каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой водород, фтор, -ОН,  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -алкокси;

каждый  $R^{12}$  независимо представляет собой водород, фтор или  $C_{1-6}$ -алкил; или,



когда К представляет собой , два  $R^{11}$  совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют  $C_{3-6}$ -циклоалкил; или,

когда К представляет собой , два  $R^{11}$  совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют  $C_{4-6}$ -циклоалкил;

$R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  и  $R^{20}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -алкокси или  $C_{1-6}$ -фторалкил; или

$R^{13}$  и  $R^{17}$ , или  $R^{13}$  и  $R^{19}$ , или  $R^{15}$  и  $R^{19}$  совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо;

$R^{21}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -фторалкил; или

$R^{21}$  и один  $R^{11}$  совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют  $C_{3-6}$ -циклоалкил;

W представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, причем фенил или гетероарил является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые выбраны из  $R^b$ ;

каждый  $R^b$  независимо представляет собой галоген, -ОН, -СN, -С(О)ОН, -С(О)О( $C_{1-6}$ -алкил),  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил, при этом каждый алкил, алкокси и циклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые выбраны из галогена, -ОН,  $C_{1-6}$ -алкила и  $C_{1-6}$ -алкокси; или

W представляет собой -С(=О)О- $R^{22}$ ;

$R^{22}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, причем алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещенными и содержащими от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из фтора, -ОН,  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{1-6}$ -галогеналкила или  $C_{3-6}$ -циклоалкила;

m составляет от 1 до 4;

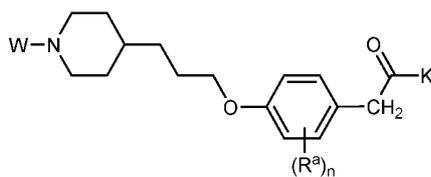
n составляет от 0 до 4;

p составляет 1 или 2;

q составляет 1 или 2; и

s составляет 1 или 2

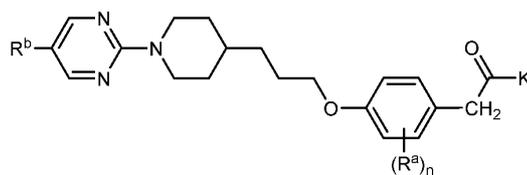
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia)



формула (Ia)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат.

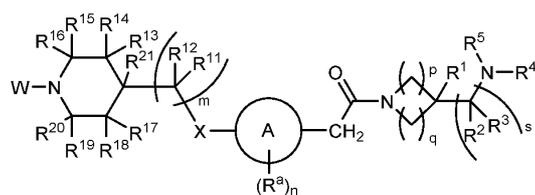
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib)



формула (Ib)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат.

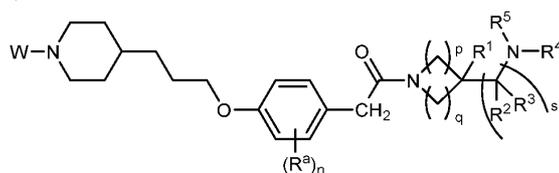
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II)



формула (II).

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат.

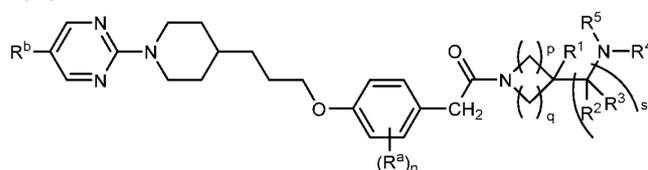
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (IIa)



формула (IIa)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат.

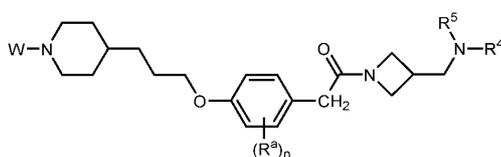
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (IIb)



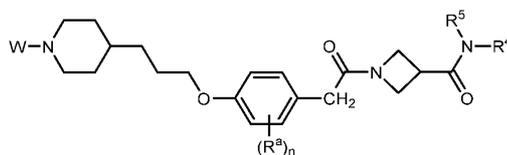
формула (IIb)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (IIc) или формулы (IId),



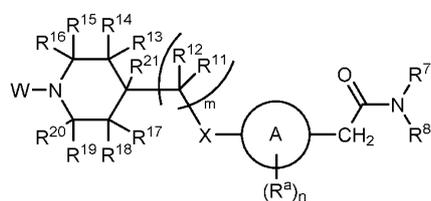
формула (IIc)



формула (IId)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат.

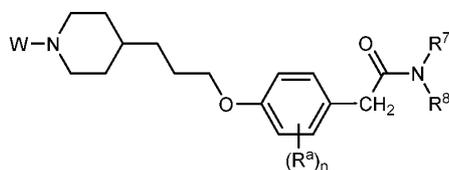
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III)



формула (III).

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат.

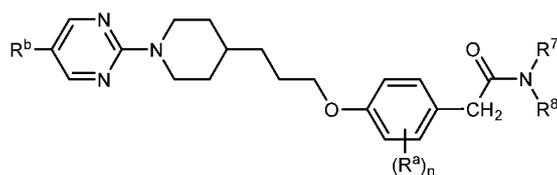
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (IIIa)



формула (IIIa)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (III) представляет собой соединение формулы (IIIb)



формула (IIIb).

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыты фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыты способы лечения состояния или расстройства, воздействующего на нервную регуляцию пищеварительной системы, у нуждающегося в этом субъекта, причем в способе предусмотрено введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера, или пролекарственного препарата. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство связано с активностью GPR119. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой метаболическое расстройство. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой диабет второго типа, повышенное содержание сахара в крови, метаболический синдром, ожирение, повышенное содержание холестерина в крови, неалкогольный стеатогепатит, или повышенное артериальное давление. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой нарушение питания. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой синдром короткого кишечника, синдром кишечной недостаточности, или кишечная недостаточность. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство представляет собой индуцированный химиотерапией энтерит или индуцированный облучением энтерит. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, описанное в настоящем документе, ограничено пищеварительной системой. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, описанное в настоящем документе, имеет низкое системное содержание.

Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описанные в настоящем документе, дополнительно предусматривают введение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств выбраны из агониста TGR5, агониста GPR40, антагониста SSTR5, обратного агониста SSTR5, агониста CCK1, ингибитора PDE4, ингибитора DPP-4, агониста рецептора GLP-1, метформина или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист TGR5, агонист GPR40, антагонист SSTR5, обратный агонист SSTR5 или агонист CCK1 ограничен пищеварительной системой.

Кроме того, согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыто применение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера, или пролекарственного препарата в изготовлении лекарственного средства для лечения состояния или расстройства, воздействующего на нервную регуляцию пищеварительной системы, у нуждающегося в этом субъекта.

Кроме того, согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыты способы лечения состояния или расстройства, воздействующего на нервную регуляцию пищеварительной системы, у нуждающегося в этом субъекта, причем способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества ограниченного пищеварительной системой модулятора GPR119.

Кроме того, согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыто применение ограниченного пищеварительной системой модулятора GPR119 в изготовлении лекарственного средства для лечения состояния или расстройства, воздействующего на нервную регуляцию пищеварительной системы, у нуждающегося в этом субъекта.

#### Подробное описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится по меньшей мере частично к агонистам GPR119, пригодным для применения в лечении состояний или расстройств, воздействующих на нервную регуляцию пищеварительной системы. Согласно некоторым вариантам осуществления агонисты GPR119 представляют собой ограниченные пищеварительной системой соединения.

Определения.

При использовании в настоящем описании и в прилагаемой формуле настоящего изобретения грамматические формы единственного числа означают также и множественное число, если иное условие четко не продиктовано контекстом. Таким образом, например, термин "вещество" означает множество таких веществ, и термин "клетка" означает одну или несколько клеток (или множество клеток), а также

соответствующие эквиваленты, известные специалистам в данной области техники, и т.д. Когда в настоящем документе используются диапазоны, означающие физические свойства, такие как молекулярная масса, или химические свойства, такие как химические формулы, предусмотрено, что могут присутствовать все соответствующие комбинации и субкомбинации диапазонов и конкретных вариантов осуществления.

Термин "приблизительно" при использовании в отношении числа или численного диапазона означает, что указанное число или численный диапазон представляет собой приближение в пределах экспериментальной изменчивости (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и, таким образом, число или численный диапазон в некоторых случаях может варьироваться в пределах от 1 до 15% по отношению к указанному числу или численному диапазону.

Термин "включающий" (и родственные термины, такие как "включать" или "включающий", или "имеющий", или "содержащий") не предназначен для исключения того, что согласно другим определенным вариантам осуществления, например вариантам осуществления любой композиции материалов композиция, способ или процесс или другой объект, который описан в настоящем документе, "состоит" или "в основном состоит" из описанных признаков.

При использовании в описании и прилагаемой формуле настоящего изобретения, если не указано иное условие, представленные ниже термины имеют следующие значения.

При использовании в настоящем документе, C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub> означает C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ..., C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>. Исключительно в качестве примера обозначение группы "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" показывает, что данная группа содержит от одного до четырех атомов углерода, т.е. группа может содержать 1, 2, 3 или 4 атома углерода. Таким образом, исключительно в качестве примера термин "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил" означает, что алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильная группа выбрана из следующих групп: метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

Термин "алкил" означает необязательно замещенный неразветвленный или необязательно замещенный разветвленный насыщенный углеводородный монорадикал, содержащий от одного до приблизительно десяти атомов углерода, или предпочтительнее от одного до шести атомов углерода, причем sp<sup>3</sup>-гибридизованный атом углерода алкильной группы присоединен к остальной части молекулы посредством простой связи. Примеры представляют собой, но не ограничиваются этим, метил, этил, н-пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-амил, гексил и высшие алкильные группы, такие как гептил, октил и т.д. При упоминании в настоящем документе численный диапазон, такой как "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил" означает, что алкильная группа состоит из 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также распространяется на использование термина "алкил", при котором не указан численный диапазон. Согласно некоторым вариантам осуществления алкил представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-алкил. Если иное условие не указано конкретно в описании настоящего изобретения, алкильная группа является необязательно замещенной, как описано ниже, и содержит один или несколько из следующих заместителей: галоген, пиано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)-OR<sup>f</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>f</sup>, -OC(O)-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>f</sup> (где t составляет 1 или 2), -S(O)<sub>t</sub>OR<sup>a</sup> (где t составляет 1 или 2), -S(O)<sub>t</sub>R<sup>f</sup> (где t составляет 1 или 2) и -S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (где t составляет 1 или 2), причем каждый R<sup>a</sup> независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R<sup>f</sup> независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

Термин "алкенил" означает необязательно замещенный неразветвленный, или необязательно замещенный разветвленный углеводородный монорадикал, содержащий одну или несколько двойных связей между атомами углерода и содержащий от двух до приблизительно десяти атомов углерода, предпочтительнее от двух до приблизительно шести атомов углерода, причем sp<sup>2</sup>-гибридизованный атом углерода или sp<sup>3</sup>-гибридизованный атом углерода алкенильной группы присоединен к остальной части молекулы посредством простой связи. Группа может находиться в цис- или транс-конфигурации по отношению к одной или нескольким двойным связям, и следует понимать, что могут присутствовать оба изомера. Примеры представляют собой, но не ограничиваются этим, этенил (-CH=CH<sub>2</sub>), 1-пропенил (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), изопропенил (-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>), бутенил, 1,3-бутадиенил и т.д. При упоминании в настоящем документе численный диапазон, такой как "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил" означает, что алкенильная группа может состоять из 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также распространяется на применение термина "алкенил", для которого не обозначен численный диапазон. Согласно некоторым вариантам осуществления алкенил представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкенил или C<sub>2</sub>-алкенил. Если иное условие не указано конкретно в описании настоящего изобретения, алкенильная группа является необязательно замещенной, как описано ниже, и содержит, например, оксо, галоген, amino, нитрил, нитро, гидроксил, галогеналкил, алкокси, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил и т.д. Если иное условие не указано конкретно

в описании настоящего изобретения, алкенильная группа является необязательно замещенной, как описано ниже, и содержит один или несколько из следующих заместителей: галоген, пиано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)OR^f$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-N^+(R^a)_3$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^f$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^f$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^f$  (где  $t$  составляет 1 или 2),  $-S(O)_tOR^a$  (где  $t$  составляет 1 или 2),  $-S(O)_tR^f$  (где  $t$  составляет 1 или 2) и  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  составляет 1 или 2), причем каждый  $R^a$  независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый  $R^f$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

Термин "алкинил" означает необязательно замещенный неразветвленный или необязательно замещенный разветвленный углеводородный монорадикал, содержащий одну или несколько тройных связей между атомами углерода и содержащий от двух до приблизительно десяти атомов углерода, предпочтительнее от двух до приблизительно шести атомов углерода, причем  $sp^3$ -гибридизованный атом углерода или  $sp^3$ -гибридизованный атом углерода алкинильной группы присоединен к остальной части молекулы посредством простой связи. Примеры представляют собой, но не ограничиваются этим, этинил, 2-пропинил, 2-бутинил, 1,3-бутадиинил и т.д. При упоминании в настоящем документе численный диапазон, такой как "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил", означает, что алкинильная группа может состоять из 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также распространяется на применение термина "алкинил", для которого не обозначен численный диапазон. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинил представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>-алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкинил или C<sub>2</sub>-алкинил. Если иное условие не указано конкретно в описании настоящего изобретения, алкинильная группа является необязательно замещенной, как описано ниже, и содержит один или несколько из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)OR^f$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-N^+(R^a)_3$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^f$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^f$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^f$  (где  $t$  составляет 1 или 2),  $-S(O)_tOR^a$  (где  $t$  составляет 1 или 2),  $-S(O)_tR^f$  (где  $t$  составляет 1 или 2) и  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  составляет 1 или 2), причем каждый  $R^a$  независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый  $R^f$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

Термин "алкилен" или "алкиленовая цепь" означает неразветвленную или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь, которая соединяет остальную часть молекулы и радикальную группу, состоящую исключительно из атомов углерода и водорода, в которой отсутствуют ненасыщенные связи и присутствуют от одного до двенадцати атомов углерода, например метилен, этилен, пропилен, н-бутилен, и т.д. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы посредством простой связи и к радикальной группе посредством простой связи. Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе представляют собой один атом углерода в алкиленовой цепи или любые два атома углерода в пределах цепи. Если иное условие не указано конкретно в описании настоящего изобретения, алкиленовая группа является необязательно замещенной, как описано ниже, и содержит один или несколько из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)OR^f$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-N^+(R^a)_3$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^f$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^f$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^f$  (где  $t$  составляет 1 или 2),  $-S(O)_tOR^a$  (где  $t$  составляет 1 или 2),  $-S(O)_tR^f$  (где  $t$  составляет 1 или 2) и  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  составляет 1 или 2), причем каждый  $R^a$  независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый  $R^f$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

Термин "алкенилен" или "алкениленовая цепь" означает неразветвленный или разветвленный двухвалентный углеводородная цепь, которая соединяет остальную часть молекулы и радикальную группу, состоящую исключительно из атомов углерода и водорода, содержащий по меньшей мере одну двойную связь между атомами углерода и содержащую от двух до двенадцати атомов углерода. Алкениленовая цепь присоединена к остальной части молекулы посредством простой связи и к радикальной группе посредством простой связи. Если иное условие не указано конкретно в описании настоящего изобретения, алкениленовая группа является необязательно замещенной, как описано ниже, и содержит один или несколько из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)OR^f$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-N^+(R^a)_3$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^f$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^f$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^f$  (где  $t$  составляет 1 или 2),  $-S(O)_tOR^a$  (где  $t$  составляет 1 или 2),  $-S(O)_tR^f$  (где  $t$  составляет 1 или 2) и  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  составляет 1 или 2), причем каждый  $R^a$  независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый  $R^f$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

Термин "алкинилен" или "алкиниленовая цепь" означает неразветвленную или разветвленную двухвалентную углеводородную цепь, которая соединяет остальную часть молекулы и радикальную группу, состоящую исключительно из атомов углерода и водорода, содержащую по меньшей мере одну тройную связь между атомами углерода и содержащую от двух до двенадцати атомов углерода. Алкини-

леновая цепь присоединена к остальной части молекулы посредством простой связи и к радикальной группе посредством простой связи. Если иное условие не указано конкретно в описании настоящего изобретения, алкиниленовая группа является необязательно замещенной, как описано ниже, и содержит один или несколько из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)-OR^f$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-N^+(R^a)_3$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^f$ ,  $-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)R^f$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^f$  (где  $t$  составляет 1 или 2),  $-S(O)_tOR^a$  (где  $t$  составляет 1 или 2),  $-S(O)_tR^f$  (где  $t$  составляет 1 или 2) и  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  составляет 1 или 2), причем каждый  $R^a$  независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый  $R^f$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

Термин "алкокси" или "алкоксил" означает радикал, соединенный через атом кислорода и имеющий формулу  $-O$ -алкил, где алкил представляет собой алкильную цепь, которая определена выше.

Термин "арил" означает радикал, произведенный из ароматической моноциклической или полициклической углеводородной кольцевой системы посредством удаления атома водорода от кольцевого атома углерода. Ароматическая моноциклическая или полициклическая углеводородная кольцевая система содержит только атомы водорода и углерода, в том числе от 6 до 18 атомов углерода, причем по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т.е. оно представляет собой циклическую делокализованную  $(4n+2)$   $\pi$ -электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Кольцевые системы, из которой образуются арильные группы, представляют собой, но не ограничиваются этим, такие группы, как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Согласно некоторым вариантам осуществления арил представляет собой  $C_6$ - $C_{10}$ -арил. Согласно некоторым вариантам осуществления арил представляет собой фенил. Если иное условие не указано конкретно в описании настоящего изобретения, термин "арил" или префикс "ар-" (например, "аралкил") означает, что присутствуют арильные радикалы, необязательно замещенные, как описано ниже, и содержащие один или несколько заместителей, независимо выбранный из следующих: алкил, алкенил, алкинил, галоген, галогеналкил, циано, нитро, арил, аралкил, аралкенил, аралкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, гетероарилалкил,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-SR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^f$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N^+(R^a)_3$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^f$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^f$  (где  $t$  составляет 1 или 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (где  $t$  составляет 1 или 2),  $-R^b-S(O)_tR^f$  (где  $t$  составляет 1 или 2) и  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  составляет 1 или 2), где каждый  $R^a$  независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный и содержащий один или несколько атомов галогенов), аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил,  $R^f$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный и содержащий один или несколько атомов галогенов), аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый  $R^b$  независимо представляет собой непосредственную связь, или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и  $R^c$  представляет собой неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

Термин "арилен" означает двухвалентный радикал, произведенный из арильной группы, которая описана выше, и присоединяющий остальную часть молекулы к радикальной группе. Арилен присоединен к остальной части молекулы посредством простой связи и к радикальной группе посредством простой связи. Согласно некоторым вариантам осуществления арилен представляет собой фенилен. Если иное условие не указано конкретно в описании настоящего изобретения, ариленовая группа является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы.

Термин "циклоалкил" означает устойчивую частично или полностью насыщенную моноциклическую или полициклическую карбоциклическую кольцевую систему, который может представлять собой конденсированную (в случае конденсации с арильным или гетероарильным кольцом циклоалкил соединен через неароматический кольцевой атом) или мостиковую кольцевую систему. Примерные циклоалкилы представляют собой, но не ограничиваются этим, циклоалкилы, содержащие от трех до пятнадцати атомов углерода ( $C_3$ - $C_{15}$ -циклоалкил), от трех до десяти атомов углерода ( $C_3$ - $C_{10}$ -циклоалкил), от трех до восьми атомов углерода ( $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил), от трех до шести атомов углерода ( $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил), от трех до пяти атомов углерода ( $C_3$ - $C_5$ -циклоалкил), или три или четыре атома углерода ( $C_3$ - $C_4$ -циклоалкил). Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил представляет собой 3-6-членный циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил представляет собой 5-6-членный циклоалкил. Моноциклические циклоалкилы представляют собой, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы или карбоциклы представляют собой, например, адамантан, норборнил, декалин, бицикло[3.3.0]октан, бицикло[4.3.0]нонан, цис-декалин, транс-декалин, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан, бицикло[3.3.2]декан, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан и т.д. Если иное условие четко не указано в описании настоящего изобретения, термин "циклоалкил" присутствует для обозначения циклоалкильных радикалов, необязательно замещенных, как описано ниже, и содержащих один или несколько заместителей, независимо выбранных из следующих: алкил, алкенил, алкинил, галоген, галогеналкил, пиано, нитро, арил, аралкил, аралкенил, аралкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, гетероарилалкил,  $-R^b-OR^a$ ,

$-R^b-SR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^f$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N^+(R^a)_3$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^f$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^f$  (где  $t$  составляет 1 или 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (где  $t$  составляет 1 или 2),  $-R^b-S(O)_tR^f$  (где  $t$  составляет 1 или 2) и  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  составляет 1 или 2), где каждый  $R^a$  независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный и содержащий один или несколько атомов галогенов), аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил,  $R^f$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный и содержащий один или несколько атомов галогенов), аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, причем каждый  $R^b$  независимо представляет собой непосредственную связь, или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь и  $R^c$  представляет собой неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

Термин "циклоалкилен" означает двухвалентный радикал, произведенный из циклоалкильной группы, которая описана выше, и присоединяющий остальную часть молекулы к радикальной группе. Циклоалкилен присоединен к остальной части молекулы посредством простой связи и к радикальной группе посредством простой связи. Если иное условие не указано конкретно в описании настоящего изобретения, циклоалкиленовая группа является необязательно замещенной, как описано выше для циклоалкильной группы.

Термин "гало" или "галоген" означает бром, хлор, фтор или йод. Согласно некоторым вариантам осуществления галоген представляет собой фтор или хлор. Согласно некоторым вариантам осуществления галоген представляет собой фтор.

Термин "галогеналкил" означает алкильный радикал, который определен выше и который является замещенным, а также содержит один или несколько галогенных радикалов, например трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и т.д.

Термин "фторалкил" означает алкильный радикал, который определен выше и который является замещенным, а также содержит один или несколько радикалов фтора, которые определены выше, например трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил и т.д.

Термин "галогеналкокси" или "галогеналкоксил" означает алкоксильный радикал, который определен выше и который является замещенным, а также содержит один или несколько галогенных радикалов, которые определены выше.

Термин "фторалкокси" или "фторалкоксил" означает алкоксильный радикал, который определен выше и который является замещенным, а также содержит один или несколько радикалов фтора, которые определены выше, например трифторметокси, дифторметокси, фторметокси и т.д.

Термин "гидроксиалкил" означает алкильный радикал, который определен выше и который является замещенным, а также содержит один или несколько гидроксильных радикалов, который определен выше, например гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 1,2-дигидроксиэтил, 2,3-дигидроксипропил, 2,3,4,5,6-пентагидроксигексил и т.д.

Термин "гетероциклоалкил" означает устойчивый 3-24-членный частично или полностью насыщенный кольцо радикал, содержащий от 2 до 23 атомов углерода и от одного до восьми гетероатомов, выбранных из группы, которую составляют азот, кислород и сера. Если иное условие не указано конкретно в описании настоящего изобретения, гетероциклоалкильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может представлять собой конденсированную (в случае конденсации с арильным или гетероарильным кольцом гетероциклоалкил присоединен через неароматический кольцевой атом) или мостиковую кольцевую систему; причем атомы азота, углерода или серы в гетероциклоалкильном радикале могут быть необязательно окисленными; и при этом атом азота может быть необязательно кватернизированным. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3-8-членный гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3-6-членный гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил. Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов представляют собой, но не ограничиваются этим, азиридинил, азетидинил, диоксоланил, тиенил[1,3]дигианил, декагидроизохинолинил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тританил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотiomорфолинил, 1,1-диоксотiomорфолинил, 1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, 3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил, и 2-оксо-1,3-диоксол-4-ил. Термин "гетероциклоалкил" также распространяется на все кольцевые формы углеводов, в том числе, но без ограничения ими, моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Предпочтительнее гетероциклоалкилы содержат в кольце от 2 до 10 атомов углерода. Следует понимать, что при указании числа атомов углерода в гетероциклоалкиле число атомов углерода в гетероциклоалкиле не является таким же, как полное число атомов (включая гетероатомы), которые составляют гетероциклоалкил и представляют собой скелетные атомы гетероциклоалкильного кольца). Если иное условие не указано конкретно в описании настоящего изобретения, термин "гетеро-

циклоалкил" используется для обозначения гетероциклоалкильных радикалов, которые определены выше, и которые необязательно являются замещенными и содержат один или несколько заместителей, выбранных из следующих: алкил, алкенил, алкинил, галоген, фторалкил, оксо, тиоксо, циано, нитро, арил, аралкил, аралкенил, аралкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, гетероарилалкил,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-SR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^f$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N^+(R^a)_3$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^f$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^f$  (где t составляет 1 или 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (где t составляет 1 или 2),  $-R^b-S(O)_tR^f$  (где t составляет 1 или 2) и  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (где t составляет 1 или 2), где каждый  $R^a$  независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный и содержащий один или несколько атомов галогенов), аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил,  $R^f$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный и содержащий один или несколько атомов галогенов), аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый  $R^b$  независимо представляет собой непосредственную связь, или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и  $R^c$  представляет собой неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

Термин "N-гетероциклоалкил" означает гетероциклоалкильный радикал, который определен выше и содержит по меньшей мере один атом азота, при этом точка присоединения гетероциклоалкильного радикала к остальной части молекулы представляет собой атом азота в гетероциклоалкильном радикале. N-гетероциклоалкильный радикал является необязательно замещенным, как описано выше для гетероциклоалкильных радикалов.

Термин "C-гетероциклоалкил" означает гетероциклоалкильный радикал, который определен выше, при этом точка присоединения гетероциклоалкильного радикала к остальной части молекулы представляет собой атом углерода в гетероциклоалкильном радикале. C-гетероциклоалкильный радикал является необязательно замещенным, как описано выше для гетероциклоалкильных радикалов.

Термин "гетероциклоалкилен" означает двухвалентный радикал, произведенный из гетероциклоалкильной группы, которая описана выше, и присоединяющий остальную часть молекулы к радикальной группе. Гетероциклоалкилен присоединен к остальной части молекулы посредством простой связи и к радикальной группе посредством простой связи. Если иное условие не указано конкретно в описании настоящего изобретения, гетероциклоалкиленовая группа является необязательно замещенной, как описано выше для гетероциклоалкильной группы.

Термин "гетероарил" означает радикал, произведенный из 5-18-членного ароматического кольцевого радикала, который содержит от одного до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. При упоминании в настоящем документе гетероарильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, причем по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т.е. оно представляет собой циклическую делокализованную  $(4n+2)$   $\pi$ -электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил представляет собой 5-10-членный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил представляет собой моноциклический 5- или 6-членный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил представляет собой 6,5-конденсированный бициклический гетероарил. Один или несколько гетероатомов в гетероарильном радикале необязательно являются окисленными. Один или несколько атомов азота, если они присутствуют, необязательно являются кватернизированными. Гетероарил присоединен к остальной части молекулы через любой атом одного или нескольких колец. Если иное условие не указано конкретно в описании настоящего изобретения, термин "гетероарил" использован для обозначения гетероарильных радикалов, которые определены выше, и которые необязательно являются замещенными и содержат один или несколько заместителей, выбранных из следующих: алкил, алкенил, алкинил, галоген, галогеналкил, оксо, тиоксо, пиано, нитро, арил, аралкил, аралкенил, аралкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, гетероарилалкил,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-SR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^f$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N^+(R^a)_3$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^f$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^f$  (где t составляет 1 или 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (где t составляет 1 или 2),  $-R^b-S(O)_tR^f$  (где t составляет 1 или 2) и  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (где t составляет 1 или 2), где каждый  $R^a$  независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный и содержащий один или несколько атомов галогенов), аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил,  $R^f$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный и содержащий один или несколько атомов галогенов), аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый  $R^b$  независимо представляет собой непосредственную связь, или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и  $R^c$  представляет собой неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

Термин "гетероарилен" означает двухвалентный радикал, произведенный из гетероарильной группы, которая описана выше, и присоединяющий остальную часть молекулы к радикальной группе. Гетероарилен присоединен к остальной части молекулы посредством простой связи и к радикальной группе

посредством простой связи. Если иное условие не указано конкретно в описании настоящего изобретения, гетероариленовая группа является необязательно замещенной, как описано выше для гетероарильной группы.

Термин "необязательный" или "необязательно" означает, что описанное после него событие или обстоятельство может происходить или не происходить, и что описание распространяется на случаи, в которых вышеупомянутое событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых оно не происходит. Например, термин "необязательно замещенный алкил" означает "алкил" или "замещенный алкил", которые определены выше. Кроме того, необязательно замещенная группа может быть незамещенной (например,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), полностью замещенной (например,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ), монозамещенной (например,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ) или замещенной на любом уровне между полностью замещенной и монозамещенной (например,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CFHCHF}_2$  и т.д.). Специалисты в данной области техники понимают в отношении любой группы, содержащей один или несколько заместителей, что такие группы не предназначены для присутствия какого-либо замещения или порядка замещения (например, замещенный алкил содержит необязательно замещенные циклоалкильные группы, которые, в свою очередь, определены как содержащие необязательно замещенные алкильные группы, потенциально до бесконечности), которые являются невозможными в стерическом отношении и/или неосуществимыми в синтетическом отношении.

Термин "модулировать" или "модулирующий" или "модуляция" означает увеличение или уменьшение количества, качества или эффекта конкретной активности, функции или молекулы. В качестве иллюстрации, но не ограничения, агонисты, частичные агонисты, обратные агонисты, антагонисты и аллостерические модуляторы сопряженного с G-белком рецептора являются модуляторами рецептора.

Термин "агонизм" при использовании в настоящем документе означает активацию рецептора или фермента под действием модулятора или агониста, которая производит биологическую реакцию.

Термином "агонист" при использовании в настоящем документе обозначен модулятор, который присоединяется к рецептору или целевому ферменту и активирует рецептор или фермент, что производит биологическую реакцию. В качестве примера, термин "агонист GPR119" может быть использован для обозначения соединения, которое проявляет по отношению к активности GPR119 значение  $\text{EC}_{50}$ , составляющее не более чем приблизительно 100 мкМ при измерении посредством исследования накопления инозитфосфата. Согласно некоторым вариантам осуществления термином "агонист" могут быть обозначены как полные агонисты, так и частичные агонисты.

Термином "полный агонист" обозначен модулятор, который связывает и активирует рецептор или целевой фермент с максимальной реакцией, которую агонист может инициировать с участием рецептора или фермента.

Термином "частичный агонист" обозначен модулятор, который связывает и активирует рецептор или целевой фермент, но проявляет частичную эффективность, которая составляет менее чем максимальная реакция с участием рецептора или фермента по сравнению с полным агонистом.

Термином "положительный аллостерический модулятор" обозначен модулятор, который присоединяется к центру, не представляющему собой ортостерический центр связывания, и увеличивает или усиливает эффект агониста.

Термин "антагонизм" при использовании в настоящем документе означает инактивацию рецептора или целевого фермента посредством модулятора или антагониста. Антагонизм рецептора наблюдается, например, когда молекула присоединяется к рецептору или целевому ферменту и не допускает проявления активности.

Термином "антагонист" или "нейтральный антагонист" при использовании в настоящем документе обозначен модулятор, который присоединяется к рецептору или целевому ферменту и блокирует биологическую реакцию. У антагониста отсутствует активность при отсутствии агониста или обратного агониста, но антагонист может блокировать активность агониста или обратного агониста без инициирования изменения биологической реакции.

Термином "обратный агонист" обозначен модулятор, который присоединяется к такому же рецептору или целевому ферменту, как агонист, но индуцирует противоположную фармакологическую реакцию по отношению к реакции агониста, т.е. приводит к замедлению биологической реакции.

Термином "отрицательный аллостерический модулятор" обозначен модулятор, который присоединяется у центра, не представляющему собой ортостерический центр связывания, и уменьшает или ослабляет эффект агониста.

При использовании в настоящем документе термин " $\text{EC}_{50}$ " присутствует для обозначения концентрации вещества (например, соединения или лекарственного средства), которая требуется для 50% активации или интенсификации биологического процесса. В некоторых случаях  $\text{EC}_{50}$  означает концентрацию агониста, которая провоцирует реакцию на среднем уровне между базовой линией и максимальной реакцией при исследовании в лабораторных условиях. Согласно некоторым вариантам осуществления при использовании в настоящем документе  $\text{EC}_{50}$  означает концентрацию агониста (например, агониста GPR119), которая требуется для 50% активации GPR119.

При использовании в настоящем документе термин " $\text{IC}_{50}$ " присутствует для обозначения концентрации вещества (например, соединения или лекарственного средства), которая требуется для 50% инги-

бирования биологического процесса. Например,  $IC_{50}$  означает половину максимальной (50%) ингибирующей концентрации (IC) вещества, которая определяется в соответствующем исследовании. В некоторых случаях значение  $IC_{50}$  определяется посредством исследования в системе в лабораторных условиях. Согласно некоторым вариантам осуществления при использовании в настоящем документе  $IC_{50}$  означает концентрацию модулятора (например, антагониста или ингибитора), которая требуется для 50% ингибирования рецептора или целевого фермента.

Термины "субъект", "особь" и "пациент" используются взаимозаменяемым образом. Указанные термины распространяются на млекопитающих. Примеры млекопитающих представляют собой, но не ограничиваются этим, любых животных класса млекопитающих: людей, не представляющих собой людей приматы, таких как шимпанзе, других человекообразных обезьян и других видов обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как коровы, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, в том числе грызунов, таких как крысы, мыши, морские свинки и т.д.

Термином "ограниченный пищеварительной системой" при использовании в настоящем документе обозначено соединение, например агонист GPR119, активность которого проявляется преимущественно в желудочно-кишечной системе. Согласно некоторым вариантам осуществления биологическая активность ограниченного пищеварительной системой соединения, например, ограниченного пищеварительной системой агониста GPR119, является ограниченной желудочно-кишечной системой.

Согласно некоторым вариантам осуществления концентрация в желудочно-кишечной системе ограниченного пищеварительной системой модулятора, например, ограниченного пищеварительной системой агониста GPR119, оказывается выше, чем значение  $IC_{50}$  или значение  $EC_{50}$  ограниченного пищеварительной системой модулятора по отношению к соответствующему рецептору или целевому ферменту, например GPR119, в то время как концентрация в плазме вышеупомянутого ограниченного пищеварительной системой модулятора, например, ограниченного пищеварительной системой агониста GPR119, оказывается ниже, чем значение  $IC_{50}$  или значение  $EC_{50}$  ограниченного пищеварительной системой модулятора по отношению к соответствующему рецептору или целевому ферменту, например GPR119. Согласно некоторым вариантам осуществления ограниченного пищеварительной системой соединения, например, ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119, является несистемным. Согласно некоторым вариантам осуществления ограниченного пищеварительной системой соединения, например, ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119, представляет собой неабсорбированное соединение. Согласно другим вариантам осуществления ограниченного пищеварительной системой соединения, например, ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119, является абсорбированным, но быстро подвергается метаболизму с образованием метаболитов, которые являются значительно менее активными, чем сам модулятор по отношению к целевому рецептору или ферменту, т.е. они представляют собой "мягкое лекарственное средство". Согласно другим вариантам осуществления ограниченного пищеварительной системой соединения, например, ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119, оказывается абсорбированным в минимальной степени и быстро подвергается метаболизму с образованием метаболитов, которые являются значительно менее активными, чем сам модулятор по отношению к целевому рецептору или ферменту.

Согласно некоторым вариантам осуществления ограниченный пищеварительной системой модулятор, например ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119, является несистемным, но, напротив, локализованным в желудочно-кишечной системе. Например, модулятор, например, ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119, может присутствовать в высоких концентрациях в кишечнике, но в низких концентрациях в сыворотке. Согласно некоторым вариантам осуществления системное содержание, в котором присутствует ограниченный пищеварительной системой модулятор, например, ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119, составляет, например, менее чем 100, менее чем 50, менее чем 20, менее чем 10 или менее чем 5 нМ, в связанном или несвязанном состоянии, в сыворотке крови. Согласно некоторым вариантам осуществления содержание в кишечнике, в котором присутствует ограниченный пищеварительной системой модулятор, например, ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119, составляет, например, более чем 1000, 5000, 10000, 50000, 100000 или 500000 нМ. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор, например, агонист GPR119, является ограниченным пищеварительной системой вследствие неудовлетворительной абсорбции самого модулятора, или вследствие абсорбции модулятора, который быстро подвергается метаболизму в сыворотке, что приводит к низкой системной циркуляции, или вследствие одновременного воздействия неудовлетворительной абсорбции и быстрого метаболизма в сыворотке. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор, например агонист GPR119, ковалентно связан с кинетофором, необязательно через линкер, что изменяет фармакокинетический профиль модулятора.

Согласно конкретным вариантам осуществления ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119 представляет собой мягкое лекарственное средство. Термин "мягкое лекарственное средство" при использовании в настоящем документе означает соединение, которое проявляет биологическую активность, но быстро подвергается метаболизму с образованием метаболитов, которые являются значительно менее активными, чем само соединение, по отношению к целевому рецептору. Согласно некото-

рым вариантам осуществления ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119 представляет собой мягкое лекарственное средство, которое быстро подвергается метаболизму в крови с образованием значительно менее активных метаболитов. Согласно некоторым вариантам осуществления ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119 представляет собой мягкое лекарственное средство, которое быстро подвергается метаболизму в печени с образованием значительно менее активных метаболитов. Согласно некоторым вариантам осуществления ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119 представляет собой мягкое лекарственное средство, которое быстро подвергается метаболизму в крови и печени с образованием значительно менее активных метаболитов. Согласно некоторым вариантам осуществления ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119 представляет собой мягкое лекарственное средство, которое производит низкое системное содержание. Согласно некоторым вариантам осуществления биологическая активность мягкого лекарственного средства, которым является ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119, является 10-, 20-, 50-, 100-, 500- или 1000-кратной по сравнению с биологической активностью одного или нескольких метаболитов.

Термин "кинетофор" при использовании в настоящем документе означает структурный блок, связанный с низкомолекулярным модулятором, например агонистом GPR119, необязательно через линкер, который делает всю молекулу более крупной и увеличивает площадь полярной поверхности при сохранении биологической активностью низкомолекулярного модулятора. Кинетофор воздействует на фармакокинетические свойства, такие как, например, растворимость, абсорбция, распределение, скорость выведения и другие свойства низко молекулярного модулятора, например, агониста GPR119, и имеет минимальные изменения для связывания или соединения с рецептором или целевым ферментом. Определяющий признак кинетофора не представляет собой его взаимодействие с мишенью, например рецептором, но его воздействие на конкретные физико-химические характеристики модулятора, с которым они связаны, например, агониста GPR119. В некоторых случаях кинетофоры находят применение для ограничения кишечника модулятора, например агониста GPR119.

Термин "соединенный" при использовании в настоящем документе означает ковалентную связь между модулятором, например, агонистом GPR119, и кинетофором. Эта связь может быть осуществлена посредством ковалентной связи или через "линкер". При использовании в настоящем документе термин "линкер" означает один или несколько бифункциональных молекул, которые могут быть использованы для образования ковалентной связи с модулятором, например агонистом GPR119, и кинетофором. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер присоединяется к любой части модулятора, например агониста GPR119, при том условии, что точка присоединения не взаимодействует со связью модулятора с соответствующим рецептором или целевым ферментом. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер не имеет возможности отщепления. Согласно некоторым вариантам осуществления линкер имеет возможность отщепления в кишечнике. Согласно некоторым вариантам осуществления при отщеплении линкера в кишечнике высвобождается биологически активный модулятор, например, агонист GPR119.

Термин "желудочно-кишечная система" или "желудочно-кишечный тракт" при использовании в настоящем документе, означает органы и системы, которые принимают участие в пищеварительном процессе. Желудочно-кишечный тракт составляют пищевод, желудок, тонкий кишечник, который составляют двенадцатиперстная кишка, тощая кишка и подвздошная кишка, и толстый кишечник, который составляют слепая кишка, ободочная кишка и прямая кишка. Согласно некоторым вариантам осуществления, которые описаны в настоящем документе, желудочно-кишечную систему составляют желудок, тонкий кишечник и толстый кишечник, в том числе, например, двенадцатиперстная кишка, тощая кишка и/или ободочная кишка.

Нервная регуляция пищеварительной системы.

Нервная регуляция пищеварительной системы означает двунаправленную передачу биохимических сигналов, посредством которых желудочно-кишечный тракт соединяется с центральной нервной системой (ЦНС) через периферическую нервную систему (ПНС), а также эндокринные, иммунные и метаболические пути.

В некоторых случаях, в нервной регуляции пищеварительной системы принимают участие желудочно-кишечный тракт; ПНС, в том числе ганглии задних корешков (ГЗК) и симпатические и парасимпатические ветви автономной нервной системы, в том числе кишечная нервная система и блуждающий нерв; ЦНС; а также нейроэндокринная и нейроиммунная системы, в том числе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ось ГПП). Нервная регуляция пищеварительной системы имеет большое значение для поддержания гомеостаза организма и регулирует и модулирует физиологию через центральную и периферическую нервную системы, а также эндокринные, иммунные и метаболические пути.

Нервная регуляция пищеварительной системы модулирует несколько важных аспектов физиологии и поведения. Модуляция с участием нервной регуляции пищеварительной системы происходит посредством гормональных и нервных цепей. Ключевые компоненты указанных гормональных и нервных цепей нервной регуляции пищеварительной системы представляют собой высокоспециализированные секреторные кишечные клетки, которые высвобождают гормоны (энтероэндокринные клетки или ЭЭК), автономная нервная система (в том числе блуждающий нерв и кишечная нервная система), а также цен-

тральная нервная система. Указанные системы взаимодействуют высококоординированным образом, чтобы модулировать физиологию и поведение.

С нарушениями нервной регуляции пищеварительной системы связан ряд заболеваний, в том числе заболевания, которые характеризует высокая неудовлетворенная потребность. Заболевания и состояния, которые воздействуют на нервную регуляцию пищеварительной системы, представляют собой расстройства центральной нервной системы (ЦНС), в том числе расстройства настроения, тревога, депрессия, аффективные расстройства, шизофрения, беспокойство, когнитивные расстройства, наркотическая зависимость, аутизм, эпилепсия, нейродегенеративные расстройства, болезнь Альцгеймера, и болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сильная приступообразная головная боль с периодическими рецидивами, мигрень, боль; метаболические состояния, в том числе диабет и его осложнения, такие как хроническое заболевание почек/диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая нейропатия, и сердечно-сосудистое заболевание, метаболический синдром, ожирение, нарушение липидного состава крови, и неалкогольный стеатогепатит (NASH); нарушения питания и пищеварения, такие как повышенный аппетит, истощение, нервно-психическая анорексия, синдром короткого кишечника, синдром кишечной недостаточности, кишечная недостаточность и другие расстройства питания; воспалительные расстройства и аутоиммунные заболевания, такие как воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, болезнь глютеновой недостаточности и энтерит, в том числе индуцированный химиотерапией энтерит или индуцированный облучением энтерит; некротизирующий энтероколит; заболевания/расстройства желудочно-кишечной барьерной дисфункции, такой как обусловленная окружающей средой кишечная дисфункция, спонтанный бактериальный перитонит; функциональные желудочно-кишечные расстройства, такие как синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, функциональное вздутие/увеличение объема живота, функциональный понос, функциональный запор и индуцированный опиоидами запор; парез желудка; тошнота и рвота; расстройства, связанные с дисбиозом кишечной флоры, и другие состояния, воздействующие на нервную регуляцию пищеварительной системы.

GPR119 в нервной регуляции пищеварительной системы.

В некоторых случаях экспрессию GPR119 осуществляют поджелудочная железа и энтероэндокринные клетки желудочно-кишечного тракта. В некоторых случаях экспрессию GPR119 осуществляют энтероэндокринные клетки. Активацию GPR119 осуществляют олеилэтаноламид (ОЕА) и другие производные олеиновой кислоты и N-ацилэтаноламиды. Агонисты GPR119 могут оказываться пригодными для применения в лечении метаболических заболеваний, таких как диабет и ожирение, а также другие заболевания, воздействующие на нервную регуляцию пищеварительной системы.

В некоторых случаях модуляторы GPR119, например, агонисты GPR119, индуцируют образование внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата. В некоторых случаях модуляторы GPR119, например агонисты GPR119, индуцируют секрецию GLP-1, GLP-2, GIP, PYY, CCK или других гормонов. В некоторых случаях модуляторы GPR119, например, агонисты GPR119, индуцируют секрецию GLP-1, GIP, CCK или PYY. В некоторых случаях модуляторы GPR119, например, агонисты GPR119, индуцируют секрецию GLP-1.

В настоящем документе описан способ лечения состояния или расстройства, воздействующего на нервную регуляцию пищеварительной системы, у нуждающегося в этом субъекта, причем в способе предусмотрено введение субъекту модулятора рецепторов GPR119. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор рецепторов GPR119 является агонистом GPR119. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор GPR119 представляет собой ограниченный пищеварительной системой модулятор GPR119.

Согласно некоторым вариантам осуществления состояние или расстройство, воздействующее на нервную регуляцию пищеварительной системы, выбрано из группы, которую составляют расстройства центральной нервной системы (ЦНС) включающий расстройства настроения, тревога, депрессия, аффективные расстройства, шизофрения, беспокойство, когнитивные расстройства, наркотическая зависимость, аутизм, эпилепсия, нейродегенеративные расстройства, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сильная приступообразная головная боль с периодическими рецидивами, мигрень, боль; метаболические состояния, в том числе диабет и его осложнения, такие как хроническое заболевание почек/диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая нейропатия, и сердечно-сосудистое заболевание, метаболический синдром, ожирение, нарушение липидного состава крови, и неалкогольный стеатогепатит (NASH); нарушения питания и пищеварения, такие как повышенный аппетит, истощение, нервно-психическая анорексия, синдром короткого кишечника, синдром кишечной недостаточности, кишечная недостаточность и другие расстройства питания; воспалительные расстройства и аутоиммунные заболевания, такие как воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, болезнь глютеновой недостаточности и энтерит, в том числе индуцированный химиотерапией энтерит или индуцированный облучением энтерит; некротизирующий энтероколит; заболевания/расстройства желудочно-кишечной барьерной дисфункции, такой как обусловленная окружающей средой кишечная дисфункция, спонтанный бактериальный перитонит; функциональные желудочно-кишечные расстройства, такие как синдром раздраженного кишечника, функциональная дис-

пепсия, функциональное вздутие/увеличение объема живота, функциональный понос, функциональный запор и индуцированный опиоидами запор; парез желудка; тошнота и рвота; расстройства, связанные с дисбиозом кишечной флоры, другие состояния, воздействующие на нервную регуляцию пищеварительной системы. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние представляет собой метаболическое расстройство. Согласно некоторым вариантам осуществления метаболическое расстройство представляет собой диабет второго типа, повышенное содержание сахара в крови, метаболический синдром, ожирение, повышенное содержание холестерина в крови, неалкогольный стеатогепатит, или повышенное артериальное давление. Согласно некоторым вариантам осуществления метаболическое расстройство представляет собой диабет. Согласно другим вариантам осуществления метаболическое расстройство представляет собой ожирение. Согласно другим вариантам осуществления метаболическое расстройство представляет собой неалкогольный стеатогепатит. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние воздействующие на нервную регуляцию пищеварительной системы представляет собой нарушение питания. Согласно некоторым вариантам осуществления нарушение питания представляет собой синдром короткого кишечника, синдром кишечной недостаточности или кишечную недостаточность. Согласно некоторым вариантам осуществления нарушение питания представляет собой синдром короткого кишечника. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние воздействующие на нервную регуляцию пищеварительной системы представляет собой энтерит. Согласно некоторым вариантам осуществления состояние воздействующие на нервную регуляцию пищеварительной системы представляет собой индуцированный химиотерапией энтерит или индуцированный облучением энтерит.

Ограниченные пищеварительной системой модуляторы.

Дифференциация нежелательных системных эффектов агониста GPR119 от благоприятных производимых кишечником эффектов имеет решающее значение в целях разработки агониста GPR119 для лечения заболевания. Например, активация в GPR119 в альфа-клетках панкреатических островков под действием системных агонистов GPR119 может приводить к секреции глюкагона, вызывая нежелательные метаболические эффекты, например, повышенные уровни глюкозы в плазме. Кроме того, системные агонисты GPR119 представляют собой, как правило, гидрофобные лиганды, которые страдают от нежелательной нецелевой активности, такой как ингибирование гена специфических калиевых каналов сердца (hERG) и/или фермента цитохрома (CYP).

С другой стороны, согласно некоторым вариантам осуществления, которые представлены в настоящем документе, описан модулятор GPR119, который является несистемным. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор GPR119, который описан в настоящем документе, является практически несистемным. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор GPR119, который описан в настоящем документе, имеет низкую биодоступность. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор GPR119, который описан в настоящем документе, образует связь с кинетофором и является несистемным. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор GPR119, который описан в настоящем документе, образует связь с кинетофором и является практически несистемным. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор GPR119, который описан в настоящем документе, образует связь с кинетофором и имеет меньшую биодоступность, чем соответствующее соединение без кинетофора.

Согласно некоторым вариантам осуществления агонист GPR119 является ограниченным пищеварительной системой. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист GPR119 является практически непроницаемым или практически бионедоступным в потоке крови. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист GPR119 активирует активность GPR119 в кишечнике и является практически несистемным. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист GPR119 имеет низкое системное содержание. Согласно некоторым вариантам осуществления ограниченные пищеварительной системой агонисты GPR119, которые описаны в настоящем документе, производят меньше нежелательных побочных эффектов, чем системный агонисты GPR119.

Согласно некоторым вариантам осуществления ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119 имеет низкую пероральную биодоступность. Согласно некоторым вариантам осуществления ограниченный пищеварительной системой агониста GPR119 характеризует пероральная биодоступность <10%, пероральная биодоступность <8%, пероральная биодоступность <5%, пероральная биодоступность <3% или пероральная биодоступность <2%.

Согласно некоторым вариантам осуществления содержание в плазме несвязанного ограниченного пищеварительной системой агониста GPR119 составляет менее чем значение  $EC_{50}$  агониста GPR119 по отношению к GPR119. Согласно некоторым вариантам осуществления содержание в плазме несвязанного ограниченного пищеварительной системой агониста GPR119 является значительно меньше, чем значение  $EC_{50}$  ограниченного пищеварительной системой агониста GPR119 по отношению к GPR119. Согласно некоторым вариантам осуществления значение  $EC_{50}$  ограниченного пищеварительной системой агониста GPR119 по отношению к GPR119 представляет собой 2-, 10-, 20-, 30-, 40-, 50- или 100-кратное содержание в плазме несвязанного ограниченного пищеварительной системой агониста GPR119.

Согласно некоторым вариантам осуществления ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119 имеет низкое системное содержание. Согласно некоторым вариантам осуществления системное содержание ограниченного пищеварительной системой связанного или несвязанного агониста GPR119 в

сыворотке крови составляет, например, менее чем 500 нМ, менее чем 200 нМ, менее чем 100 нМ, менее чем 50 нМ, менее чем 20 нМ, менее чем 10 нМ или менее чем 5 нМ. Согласно некоторым вариантам осуществления системное содержание ограниченного пищеварительной системой связанного или несвязанного агониста GPR119 в сыворотке крови составляет, например, менее чем 500 нг/мл, менее чем 200 нг/мл, менее чем 100 нг/мл, менее чем 50 нг/мл, менее чем 20 нг/мл, менее чем 10 нг/мл или менее чем 5 нг/мл.

Согласно некоторым вариантам осуществления ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119 проявляет низкую проницаемость. Согласно некоторым вариантам осуществления ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119 проявляет низкую кишечную проницаемость. Согласно некоторым вариантам осуществления проницаемость ограниченного пищеварительной системой агониста GPR119 составляет, например, менее чем  $5,0 \times 10^{-6}$  см/с, менее чем  $2,0 \times 10^{-6}$  см/с, менее чем  $1,5 \times 10^{-6}$  см/с, менее чем  $1,0 \times 10^{-6}$  см/с, менее чем  $0,75 \times 10^{-6}$  см/с, менее чем  $0,50 \times 10^{-6}$  см/с, менее чем  $0,25 \times 10^{-6}$  см/с, менее чем  $0,10 \times 10^{-6}$  см/с или менее чем  $0,05 \times 10^{-6}$  см/с.

Согласно некоторым вариантам осуществления ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119 проявляет низкую абсорбцию. Согласно некоторым вариантам осуществления абсорбция ограниченного пищеварительной системой агониста GPR119 составляет менее чем 20% или менее чем 10%, менее чем 5% или менее чем 1%.

Согласно некоторым вариантам осуществления ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119 проявляет высокий плазматический клиренс. Согласно некоторым вариантам осуществления ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119 не может быть обнаружен в плазме через менее чем 8 ч, менее чем 6 ч, менее чем 4 ч, менее чем 3 ч, менее чем 120 мин, менее чем 90 мин, менее чем 60 мин, менее чем 45 мин, менее чем 30 мин или менее чем 15 мин.

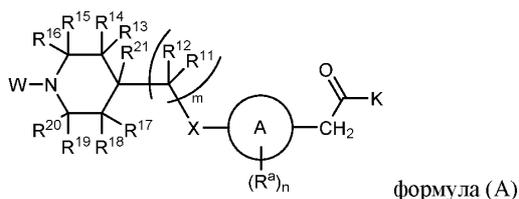
Согласно некоторым вариантам осуществления ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119 быстро подвергается метаболизму после введения. Согласно некоторым вариантам осуществления ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119 имеет короткий период полураспада. Согласно некоторым вариантам осуществления период полураспада ограниченного пищеварительной системой агониста GPR119 (например, в плазме) составляет менее чем 8 ч, менее чем 6 ч, менее чем 4 ч, менее чем 3 ч, менее чем 120 мин, менее чем 90 мин, менее чем 60 мин, менее чем 45 мин, менее чем 30 мин или менее чем 15 мин. Согласно некоторым вариантам осуществления метаболиты ограниченного пищеварительной системой агониста GPR119 проявляют быстрый клиренс (например, системный клиренс). Согласно некоторым вариантам осуществления метаболиты ограниченного пищеварительной системой агониста GPR119 не могут быть обнаружены (например, в плазме) через менее чем 8 ч, менее чем 6 ч, менее чем 4 ч, менее чем 3 ч, менее чем 120 мин, менее чем 90 мин, менее чем 60 мин, менее чем 45 мин, менее чем 30 мин или менее чем 15 мин. Согласно некоторым вариантам осуществления метаболиты ограниченного пищеварительной системой агониста GPR119 проявляют низкую биоактивность. Согласно некоторым вариантам осуществления значение  $EC_{50}$  метаболитов ограниченного пищеварительной системой агониста GPR119 представляет собой 10-, 20-, 30-, 40-, 50-, 100-, 500- или 1000-кратное значение  $EC_{50}$  ограниченного пищеварительной системой агониста GPR119 по отношению к GPR119. Согласно некоторым вариантам осуществления метаболиты ограниченного пищеварительной системой агониста GPR119 проявляют быстрый клиренс и низкую биоактивность.

Согласно некоторым вариантам осуществления способов, которые описаны в настоящем документе, модулятор GPR119 является ограниченным пищеварительной системой. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор GPR119 представляет собой ограниченный пищеварительной системой агонист GPR119. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист GPR119 является ковалентно связанным с кинетофором. Согласно некоторым вариантам осуществления агонист GPR119 является ковалентно связанным с кинетофором через линкер.

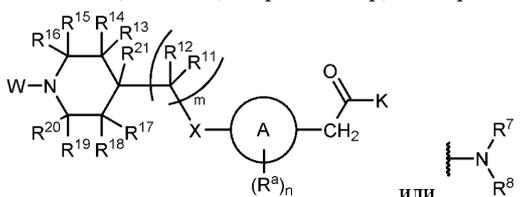
В некоторых случаях известные агонисты GPR119 являются системными. В некоторых случаях известные системные агонисты GPR119 не являются связанными с кинетофором, как описано в настоящем документе. В некоторых случаях известные агонисты GPR119 проявляют высокую пероральную биодоступность. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор GPR119, который описан в настоящем документе, является связанным с кинетофором и является несистемным. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор GPR119, который описан в настоящем документе, является связанным с кинетофором и является практически несистемным. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор GPR119, который описан в настоящем документе, является связанным с кинетофором и проявляет меньшую биодоступность, чем соответствующее соединение без кинетофора.

Соединения.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыто соединение формулы (А)



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат,



при этом К представляет собой

$R^1$  представляет собой водород, -ОН,  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{3-8}$ -циклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкил, причем алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещенными и содержащими от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из галогена, -ОН и  $-O(C_{1-6}$ -алкил);

каждый  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -фторалкил; или  $R^2$  и  $R^3$  при одном атоме углерода совместно образуют =O;

$R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -фторалкил,  $C_{2-8}$ -алкенил,  $C_{2-8}$ -алкинил,  $C_{3-8}$ -пиклоалкил,  $C_{5-8}$ -циклоалкенил, 4-8-членный гетероциклоалкил,  $-[(CH_2)_t-O]_t-R^6$ ,  $-[(CH_2)_t-NR^d]_t-R^6$ ,  $-[(CH_2)_t-N^+(R^d)_2]_t-R^6$ ,  $-[(CH_2)_t-NHC(=O)NH]_t-R^6$ ,  $-[(CH_2)_v-C(=O)NH]_t-R^6$ ,  $-[(C(R^d)_2)_v-C(=O)NH]_t-R^6$ ,  $-[(CH_2)_t-S(=O)_2]_t-R^6$  или  $-[(CH_2)_t-S(=O)]_t-R^6$ , при этом каждый алкил, фторалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и 4-8-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ;

$R^5$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -фторалкил,  $C_{2-8}$ -алкенил,  $C_{2-8}$ -алкинил,  $C_{3-8}$ -циклоалкил,  $C_{5-8}$ -циклоалкенил, 4-8-членный гетероциклоалкил,  $-[(CH_2)_t-O]_t-R^6$ ,  $-[(CH_2)_t-NR^d]_t-R^6$ ,  $-[(CH_2)_t-N^+(R^d)_2]_t-R^6$ ,  $-[(CH_2)_t-NHC(=O)NH]_t-R^6$ ,  $-[(CH_2)_v-C(=O)NH]_t-R^6$ ,  $-[(C(R^d)_2)_v-C(=O)NH]_t-R^6$ ,  $-[(CH_2)_t-S(=O)_2]_t-R^6$  или  $-[(CH_2)_t-S(=O)]_t-R^6$ , при этом каждый алкил, фторалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и 4-8-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ;

каждый  $g$  независимо представляет собой 2-4;

каждый  $t$  независимо составляет от 1 до 6;

каждый  $v$  независимо представляет собой 1-4;

$R^6$  представляет собой водород,  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -фторалкил,  $C_{2-8}$ -алкенил,  $C_{2-8}$ -алкинил,  $C_{3-8}$ -циклоалкил,  $C_{5-8}$ -циклоалкенил или 4-8-членный гетероциклоалкил, причем алкил, фторалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил или 4-8-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ; или

$R^4$  и  $R^5$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ;

$R^7$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ -алкил или  $C_{1-4}$ -фторалкил;

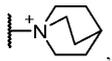
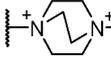
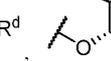
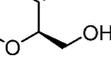
$R^8$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -фторалкил,  $C_{2-8}$ -алкенил,  $C_{2-8}$ -алкинил,  $C_{3-8}$ -циклоалкил,  $C_{5-8}$ -пиклоалкенил, 4-8-членный гетероциклоалкил,  $-[(CH_2)_t-O]_t-R^6$ ,  $-[(CH_2)_t-NR^d]_t-R^6$ ,  $-[(CH_2)_t-N^+(R^d)_2]_t-R^6$ ,  $-[(CH_2)_t-NHC(=O)NH]_t-R^6$ ,  $-[(CH_2)_v-C(=O)NH]_t-R^6$ ,  $-[(C(R^d)_2)_v-C(=O)NH]_t-R^6$ ,  $-[(CH_2)_t-S(=O)_2]_t-R^6$  или  $-[(CH_2)_t-S(=O)]_t-R^6$ , при этом каждый алкил, фторалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и 4-8-членный гетероциклоалкил является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ; или

$R^8$  представляет собой  $-(C_{1-8}$ -алкил)-NH- $R^9$ ,  $-(C_{1-8}$ -алкил)-C(=O)NH- $R^9$ ,  $-(C_{1-8}$ -алкил)-C(=O)-N( $R^9$ )<sub>2</sub> или  $-(C_{1-8}$ -алкил)-NHC(=O)NH- $R^9$ , при этом алкил является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ;

каждый  $R^9$  независимо представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил или  $C_{1-8}$ -фторалкил, который является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ; или

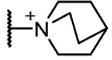
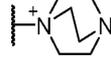
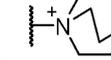
два  $R^9$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил, который является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ;

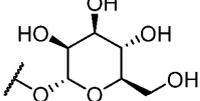
каждый  $R^c$  независимо представляет собой -ОН,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-NH(R^d)$ ,  $-CH_2NH(R^d)$ ,  $-N(R^d)_2$ ,  $-CH_2N(R^d)_2$ ,  $-N(R^d)_3^+$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-CH_2C(=O)OH$ ,  $-CH_2CH_2C(=O)OH$ ,  $-S(=O)_2OH$ ,  $-S(=O)OH$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-P(=O)(OH)(R^d)$ ,  $-P(=O)(OH)(H)$ ,  $P(=O)(OH)(OR^d)$ ,  $-B(OH)_2$ ,  $-B(OR^d)(OH)$ ,  $-NHCONHS(=O)_2(R^d)$ ,  $-N(R^d)CONHS(=O)_2(R^d)$ ,  $-NHCON(R^d)S(=O)_2(R^d)$ ,  $-C(=O)NHS(=O)_2(R^d)$ ,  $-S(=O)_2NHC(=O)R^d$ ,  $-NHC(=NH)NH_2$ ,  $-NHC(=NH)NHR^d$ ,  $-NHC(=NH)N(R^d)_2$ ,  $-N(R^d)C(=NH)NH_2$ ,  $-N(R^d)C(=NH)NH(R^d)$ ,  $-N(R^d)C(=NH)N(R^d)_2$ ,  $-NHC(=N(R^d))NH_2$ ,  $-NHC(=N(R^d))NHR^d$ ,  $-NHC(=N(R^d))N(R^d)_2$ ,  $-N(R^d)C(=N(R^d))NH_2$ ,  $-N(R^d)C(=N(R^d))NHR^d$ ,  $-N(R^d)C(=N(R^d))N(R^d)_2$ ,  $-NHC(=NH)NHC(=NH)NH_2$ ,

$N(R^d)C(=NH)NHC(=NH)NH_2$ , , , , ,  или 4-6-членный гетероцикл, который является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя, которые выбраны из C<sub>1-6</sub>-алкила, -O-(C<sub>1-6</sub>-алкил), -OH, =O и =S;

каждый R<sup>d</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-фторалкил или C<sub>3-6</sub>-циклоалкил;

каждый R<sup>e</sup> независимо представляет собой -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -N(R<sup>d</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, -C(=O)OH, -CH<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH, -S(=O)<sub>2</sub>OH, -S(=O)OH, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)(OH)(R<sup>d</sup>), -P(=O)(OH)(H), -P(=O)(OH)(OR<sup>d</sup>), -B(OH)<sub>2</sub>, -B(OR<sup>d</sup>)(OH), -NHCONHS(=O)<sub>2</sub>(R<sup>d</sup>), -N(R<sup>d</sup>)CONHS(=O)<sub>2</sub>(R<sup>d</sup>), -NHCON(R<sup>d</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>d</sup>), -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>(R<sup>d</sup>), -S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>d</sup>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NHR<sup>d</sup>, -NHC(=NH)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)C(=NH)NH<sub>2</sub>, N(R<sup>d</sup>)C(=NH)NH(R<sup>d</sup>), -N(R<sup>d</sup>)C(=NH)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=N(R<sup>d</sup>))NH<sub>2</sub>, -NHC(=N(R<sup>d</sup>))NHR<sup>d</sup>, -NHC(=N(R<sup>d</sup>))N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)C(=N(R<sup>d</sup>))NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)C(=N(R<sup>d</sup>))NHR<sup>d</sup>, N(R<sup>d</sup>)C(=N(R<sup>d</sup>))N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>,

-NHC(=NH)NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, N(R<sup>d</sup>)C(=NH)NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, , , ,

 или 4-6-членный гетероцикл, который является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя, которые выбраны из C<sub>1-6</sub>-алкила, -O-(C<sub>1-6</sub>-алкил), -OH, =O и =S;

кольцо А представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил;

каждый R<sup>a</sup> независимо представляет собой галоген, -CN, C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-фторалкил или C<sub>3-6</sub>-циклоалкил;

X представляет собой -O-, -NR<sup>N</sup>-, \*-CH<sub>2</sub>O-, \*-CH<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>-, \*-C(=O)O-, \*-C(=O)NR<sup>N</sup>-, \*-CH<sub>2</sub>C(=O)O-, \*-CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sup>N</sup>-, \*-OC(=O)-, \*-NR<sup>N</sup>C(=O)-, \*-CH<sub>2</sub>OC(=O)- или \*-CH<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>C(=O)-, где \* представляет собой точку присоединения к кольцу А;

R<sup>N</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>-алкил;

каждый R<sup>11</sup> независимо представляет собой водород, фтор, -OH, C<sub>1-6</sub>-алкил или C<sub>1-6</sub>-алкокси;

каждый R<sup>12</sup> независимо представляет собой водород, фтор или C<sub>1-6</sub>-алкил; или

два R<sup>11</sup> совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют C<sub>3-6</sub>-циклоалкил;

R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> и R<sup>20</sup> каждый независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-алкокси или C<sub>1-6</sub>-фторалкил; или

R<sup>13</sup> и R<sup>17</sup>, или R<sup>13</sup> и R<sup>19</sup>, или R<sup>15</sup> и R<sup>19</sup> совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо;

R<sup>21</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>-алкил или C<sub>1-6</sub>-фторалкил; или

R<sup>21</sup> и один R<sup>11</sup> совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют C<sub>3-6</sub>-циклоалкил;

W представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, причем фенил или гетероарил является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые выбраны из R<sup>b</sup>;

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой галоген, -OH, -CN, -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1-6</sub>-алкил), C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил; при этом каждый алкил, алкокси и циклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые выбраны из галогена, -OH, C<sub>1-6</sub>-алкила и C<sub>1-6</sub>-алкокси; или

W представляет собой -C(=O)O-R<sup>22</sup>;

R<sup>22</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, причем алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещенными и содержащими от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из фтора, -OH, C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-галогеналкила или C<sub>3-6</sub>-циклоалкила;

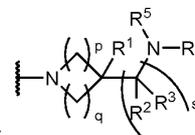
m составляет от 1 до 4;

n составляет от 0 до 4;

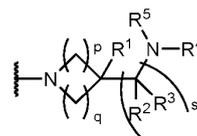
p составляет 1 или 2;

q составляет 1 или 2; и

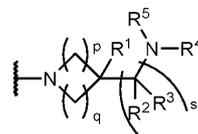
s составляет 1 или 2.



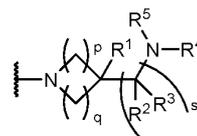
Согласно некоторым вариантам осуществления К представляет собой



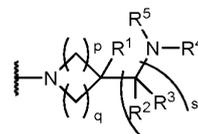
Согласно некоторым вариантам осуществления, когда К представляет собой  $\text{X}$  представляет собой  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N}}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}^{\text{N}}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{N}}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{N}}-$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N}}\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$  или  $-\text{CH}_2\text{NR}^{\text{N}}\text{C}(=\text{O})-$ , где \* представляет собой точку присоединения к кольцу А.



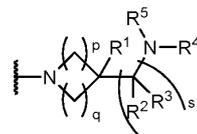
Согласно некоторым вариантам осуществления, когда К представляет собой  $\text{X}$  представляет собой  $-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$  или  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ , где \* представляет собой точку присоединения к кольцу А.



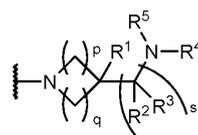
Согласно некоторым вариантам осуществления, когда К представляет собой  $\text{X}$  представляет собой  $-\text{O}-$ .



Согласно некоторым вариантам осуществления, когда К представляет собой  $\text{R}^{\text{N}}$ , необязательно совместно с промежуточными атомами, с которыми они связаны, образуют  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкил.



Согласно некоторым вариантам осуществления, когда К представляет собой  $\text{R}^{\text{N}}$ , необязательно совместно с промежуточными атомами, с которыми они связаны, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.



Согласно некоторым вариантам осуществления, когда К представляет собой  $\text{R}^{\text{N}}$ , необязательно совместно с промежуточными атомами, с которыми они связаны, образуют циклопропил.



Согласно некоторым вариантам осуществления К представляет собой

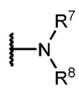
Согласно некоторым вариантам осуществления, когда К представляет собой  $\text{X}$  представляет собой  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^{\text{N}}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NR}^{\text{N}}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{N}}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{N}}-$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})-$ ,  $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$  или  $-\text{CH}_2\text{NR}^{\text{N}}\text{C}(=\text{O})-$ , где \* представляет собой точку присоединения к кольцу А.

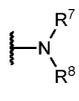


Согласно некоторым вариантам осуществления, когда К представляет собой  $\text{X}$  представляет собой  $-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$  или  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ , где \* представляет собой точку присоединения к кольцу А.

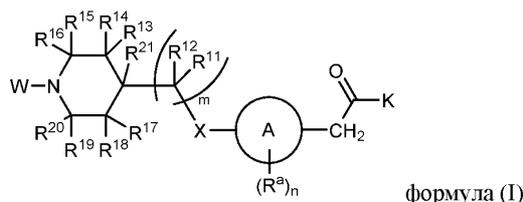


Согласно некоторым вариантам осуществления, когда К представляет собой  $\text{X}$  представляет собой  $-\text{O}-$ .

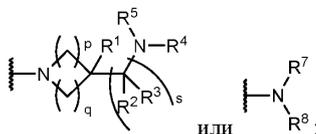
Согласно некоторым вариантам осуществления, когда К представляет собой , два R<sup>11</sup>, необязательно совместно с промежуточными атомами, с которыми они связаны, образуют C<sub>4-6</sub>-циклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления, когда К представляет собой , два R<sup>11</sup>, необязательно совместно с промежуточными атомами, с которыми они связаны, образуют циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыто соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат,



при этом К представляет собой

R<sup>1</sup> представляет собой водород, -ОН, C<sub>1-8</sub>-алкил, C<sub>3-8</sub>-циклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкил, причем алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещенными и содержат от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из галогена, -ОН и -(О(C<sub>1-6</sub>-алкил));

каждый R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>-алкил или C<sub>1-6</sub>-фторалкил; или R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> при одном атоме углерода совместно образуют =О;

R<sup>4</sup> представляет собой водород, C<sub>1-8</sub>-алкил, C<sub>1-8</sub>-фторалкил, C<sub>2-8</sub>-алкенил, C<sub>2-8</sub>-алкинил, C<sub>3-8</sub>-циклоалкил, C<sub>5-8</sub>-циклоалкенил, 4-8-членный гетероциклоалкил, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-Z]<sub>t</sub>-R<sup>6</sup>, -[(CHR<sup>d</sup>)<sub>t</sub>-Z]<sub>t</sub>-R<sup>6</sup> или -[(C(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-Z]<sub>t</sub>-R<sup>6</sup>, при этом каждый алкил, фторалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и 4-8-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкил, C<sub>1-8</sub>-фторалкил, C<sub>2-8</sub>-алкенил, C<sub>2-8</sub>-алкинил, C<sub>3-8</sub>-циклоалкил, C<sub>5-8</sub>-циклоалкенил, 4-8-членный гетероциклоалкил, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-Z]<sub>t</sub>-R<sup>6</sup>, -[(CHR<sup>d</sup>)<sub>t</sub>-Z]<sub>t</sub>-R<sup>6</sup> или -[(C(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-Z]<sub>t</sub>-R<sup>6</sup>, при этом каждый алкил, фторалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и 4-8-членный гетероциклоалкил является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>;

каждый Z независимо представляет собой -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>-, -CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>-, -NH-C(=O)-NH-, -C(=O)NH-, -CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>S(=O)-;

каждый g независимо составляет от 1 до 6;

каждый t независимо составляет от 1 до 6;

R<sup>6</sup> представляет собой водород, C<sub>1-8</sub>-алкил, C<sub>1-8</sub>-фторалкил, C<sub>2-8</sub>-алкенил, C<sub>2-8</sub>-алкинил, C<sub>3-8</sub>-циклоалкил, C<sub>5-8</sub>-циклоалкенил или 4-8-членный гетероциклоалкил, причем алкил, фторалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил или 4-8-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>; или

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>;

R<sup>7</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>-алкил или C<sub>1-4</sub>-фторалкил;

R<sup>8</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкил, C<sub>1-8</sub>-фторалкил, C<sub>2-8</sub>-алкенил, C<sub>2-8</sub>-алкинил, C<sub>3-8</sub>-циклоалкил, C<sub>5-8</sub>-циклоалкенил, 4-8-членный гетероциклоалкил, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-Z]<sub>t</sub>-R<sup>6</sup>, -[(CHR<sup>d</sup>)<sub>t</sub>-Z]<sub>t</sub>-R<sup>6</sup> или -[(C(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-Z]<sub>t</sub>-R<sup>6</sup>, при этом каждый алкил, фторалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и 4-8-членный гетероциклоалкил является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>; или

R<sup>8</sup> представляет собой -(C<sub>1-8</sub>-алкил)-NH-R<sup>9</sup>, -(C<sub>1-8</sub>-алкил)-C(=O)NH-R<sup>9</sup>, -(C<sub>1-8</sub>-алкил)-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> или -(C<sub>1-8</sub>-алкил)-NHC(=O)NH-R<sup>9</sup>, при этом алкил является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>;

каждый R<sup>9</sup> независимо представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкил или C<sub>1-8</sub>-фторалкил, который является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>; или

два R<sup>9</sup> совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил, который является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>;

каждый R<sup>c</sup> независимо представляет собой -ОН, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH(R<sup>d</sup>), -CH<sub>2</sub>NH(R<sup>d</sup>), -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, -C(=O)OH, -CH<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH, -S(=O)<sub>2</sub>OH,

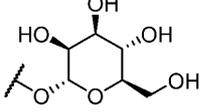
-S(=O)OH, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)(OH)(R<sup>d</sup>), -P(=O)(OH)(H), P(=O)(OH)(OR<sup>d</sup>), -B(OH)<sub>2</sub>, -B(OR<sup>d</sup>)(OH), -NHCONHS(=O)<sub>2</sub>(R<sup>d</sup>), -N(R<sup>d</sup>)CONHS(=O)<sub>2</sub>(R<sup>d</sup>), -NHCON(R<sup>d</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>d</sup>), -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>(R<sup>d</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>d</sup>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NHR<sup>d</sup>, -NHC(=NH)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)C(=NH)NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)C(=NH)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=N(R<sup>d</sup>))NH<sub>2</sub>, -NHC(=N(R<sup>d</sup>))NHR<sup>d</sup>, -NHC(=N(R<sup>d</sup>))N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)C(=N(R<sup>d</sup>))NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)C(=N(R<sup>d</sup>))NHR<sup>d</sup>, -N(R<sup>d</sup>)C(=N(R<sup>d</sup>))N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NHC(=NH)NH<sub>2</sub>,

$N(R^d)C(=NH)NHC(=NH)NH_2$ ,  или 4-6-членный гетероцикл, который является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя, которые выбраны из C<sub>1-6</sub>-алкила, -O-(C<sub>1-6</sub>-алкил), -OH, =O и =S;

каждый R<sup>d</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-фторалкил или C<sub>3-6</sub>-циклоалкил;

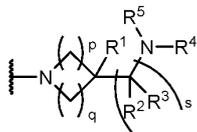
каждый R<sup>e</sup> независимо представляет собой -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -N(R<sup>d</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, -C(=O)OH, -CH<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH, -S(=O)<sub>2</sub>OH, -S(=O)OH, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)(OH)(R<sup>d</sup>), -P(=O)(OH)(H), -P(=O)(OH)(OR<sup>d</sup>), -B(OH)<sub>2</sub>, -B(OR<sup>d</sup>)(OH), -NHCONHS(=O)<sub>2</sub>(R<sup>d</sup>), -N(R<sup>d</sup>)CONHS(=O)<sub>2</sub>(R<sup>d</sup>), -NHCON(R<sup>d</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>d</sup>), -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>(R<sup>d</sup>), -S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>d</sup>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NHR<sup>d</sup>, -NHC(=NH)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)C(=NH)NH<sub>2</sub>, N(R<sup>d</sup>)C(=NH)N(R<sup>d</sup>), -N(R<sup>d</sup>)C(=NH)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=N(R<sup>d</sup>))NH<sub>2</sub>, -NHC(=N(R<sup>d</sup>))NHR<sup>d</sup>, -NHC(=N(R<sup>d</sup>))N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)C(=N(R<sup>d</sup>))NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)C(=N(R<sup>d</sup>))NHR<sup>d</sup>, N(R<sup>d</sup>)C(=N(R<sup>d</sup>))N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>,

$-NHC(=NH)NHC(=NH)NH_2$ ,  $N(R^d)C(=NH)NHC(=NH)NH_2$ , 

 или 4-6-членный гетероцикл, который является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя, которые выбраны из C<sub>1-6</sub>-алкила, -O-(C<sub>1-6</sub>-алкил), -OH, =O и =S;

кольцо А представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил;

каждый R<sup>a</sup> независимо представляет собой галоген, -CN, C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-фторалкил или C<sub>3-6</sub>-циклоалкил;



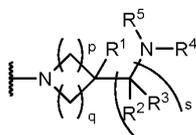
X, когда К представляет собой , представляет собой -O-, -NR<sup>N</sup>-, \*-CH<sub>2</sub>O-, \*-CH<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>-, \*-C(=O)O-, \*-C(=O)NR<sup>N</sup>-, \*-CH<sub>2</sub>C(=O)O-, \*-CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sup>N</sup>-, \*-OC(=O)-, \*-NR<sup>N</sup>C(=O)-, \*-CH<sub>2</sub>OC(=O)- или \*-CH<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>C(=O)-, где \* представляет собой точку присоединения к кольцу А; R<sup>N</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>-алкил; или

X, когда К представляет собой , представляет собой -O-, -NR<sup>N</sup>-, \*-CH<sub>2</sub>O-, \*-CH<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>-, \*-C(=O)O-, \*-C(=O)NR<sup>N</sup>-, \*-CH<sub>2</sub>C(=O)O-, \*-CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sup>N</sup>-, \*-OC(=O)-, \*-CH<sub>2</sub>OC(=O)- или \*-CH<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>C(=O)-, где \* представляет собой точку присоединения к кольцу А;

R<sup>N</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>-алкил;

каждый R<sup>11</sup> независимо представляет собой водород, фтор, -OH, C<sub>1-6</sub>-алкил или C<sub>1-6</sub>-алкокси;

каждый R<sup>12</sup> независимо представляет собой водород, фтор или C<sub>1-6</sub>-алкил; или,



когда К представляет собой , два R<sup>11</sup> совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют C<sub>3-6</sub>-циклоалкил; или,

когда К представляет собой , два R<sup>11</sup> совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют C<sub>4-6</sub>-циклоалкил;

R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> и R<sup>20</sup> каждый независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-алкокси или C<sub>1-6</sub>-фторалкил; или

R<sup>13</sup> и R<sup>17</sup>, или R<sup>13</sup> и R<sup>19</sup>, или R<sup>15</sup> и R<sup>19</sup> совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо;

R<sup>21</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>-алкил или C<sub>1-6</sub>-фторалкил; или

R<sup>21</sup> и один R<sup>11</sup> совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют C<sub>3-6</sub>-циклоалкил;

W представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, причем фенил или гетероарил является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые выбраны из  $R^b$ ; каждый  $R^b$  независимо представляет собой галоген, -OH, -CN, -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1-6</sub>-алкил), C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-алкокси, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил; при этом каждый алкил, алкокси и циклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые выбраны из галогена, -OH, C<sub>1-6</sub>-алкила и C<sub>1-6</sub>-алкокси; или

W представляет собой -C(=O)O-R<sup>22</sup>;

R<sup>22</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>3-6</sub>-циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, причем алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещенными и содержащими от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из фтора, -OH, C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-галогеналкила или C<sub>3-6</sub>-циклоалкила;

m составляет от 1 до 4;

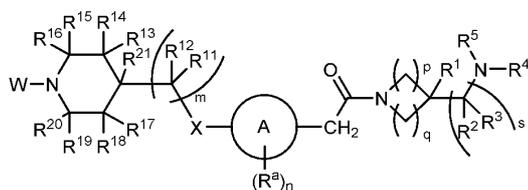
n составляет от 0 до 4;

p составляет 1 или 2;

q составляет 1 или 2; и

s составляет 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыто соединение формулы (II)



формула (II)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат, при этом R<sup>1</sup> представляет собой водород, -OH, C<sub>1-8</sub>-алкил, C<sub>3-8</sub>-пиклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкил, причем алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещенными и содержащими от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из галогена, -OH и -O(C<sub>1-6</sub>-алкил);

каждый R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>-алкил или C<sub>1-6</sub>-фторалкил; или

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> при одном атоме углерода совместно образуют =O;

R<sup>4</sup> представляет собой водород, C<sub>1-8</sub>-алкил, C<sub>1-8</sub>-фторалкил, C<sub>2-8</sub>-алкенил, C<sub>2-8</sub>-алкинил, C<sub>3-8</sub>-пиклоалкил, C<sub>5-8</sub>-циклоалкенил, 4-8-членный гетероциклоалкил, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-Z]<sub>t</sub>-R<sup>6</sup>, -[(CHR<sup>d</sup>)<sub>t</sub>-Z]<sub>t</sub>-R<sup>6</sup> или -[(C(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-Z]<sub>t</sub>-R<sup>6</sup>, при этом каждый алкил, фторалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и 4-8-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>;

R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкил, C<sub>1-8</sub>-фторалкил, C<sub>2-8</sub>-алкенил, C<sub>2-8</sub>-алкинил, C<sub>3-8</sub>-циклоалкил, C<sub>5-8</sub>-пиклоалкенил, 4-8-членный гетероциклоалкил, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-Z]<sub>t</sub>-R<sup>6</sup>, -[(CHR<sup>d</sup>)<sub>t</sub>-Z]<sub>t</sub>-R<sup>6</sup> или -[(C(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-Z]<sub>t</sub>-R<sup>6</sup>, при этом каждый алкил, фторалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и 4-8-членный гетероциклоалкил является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>;

каждый Z независимо представляет собой -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>-, -CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>-, -NH-C(=O)-NH-, -C(=O)NH-, -CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>S(=O)-;

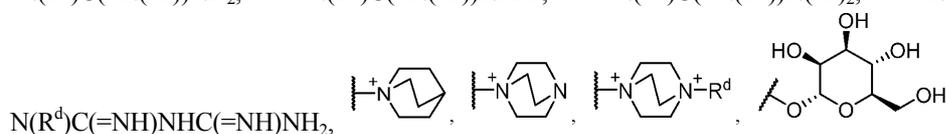
каждый g независимо составляет от 1 до 6;

каждый t независимо составляет от 1 до 6;

R<sup>6</sup> представляет собой водород, C<sub>1-8</sub>-алкил, C<sub>1-8</sub>-фторалкил, C<sub>2-8</sub>-алкенил, C<sub>2-8</sub>-алкинил, C<sub>3-8</sub>-циклоалкил, C<sub>5-8</sub>-циклоалкенил или 4-8-членный гетероциклоалкил, причем алкил, фторалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил или 4-8-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>; или

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>;

каждый R<sup>c</sup> независимо представляет собой -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH(R<sup>d</sup>), -CH<sub>2</sub>NH(R<sup>d</sup>), -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, -C(=O)OH, -CH<sub>2</sub>C(=O)OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)OH, -S(=O)<sub>2</sub>OH, -S(=O)OH, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)(OH)(R<sup>d</sup>), -P(=O)(OH)(H), P(=O)(OH)(OR<sup>d</sup>), -B(OH)<sub>2</sub>, -B(OR<sup>d</sup>)(OH), -NHCONHS(=O)<sub>2</sub>(R<sup>d</sup>), -N(R<sup>d</sup>)CONHS(=O)<sub>2</sub>(R<sup>d</sup>), -NHCON(R<sup>d</sup>)S(=O)<sub>2</sub>(R<sup>d</sup>), -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>(R<sup>d</sup>), -S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>d</sup>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NHR<sup>d</sup>, -NHC(=NH)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)C(=NH)NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)C(=NH)NH(R<sup>d</sup>), -N(R<sup>d</sup>)C(=NH)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=N(R<sup>d</sup>))NH<sub>2</sub>, -NHC(=N(R<sup>d</sup>))NHR<sup>d</sup>, -NHC(=N(R<sup>d</sup>))N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)C(=N(R<sup>d</sup>))NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)C(=N(R<sup>d</sup>))NHR<sup>d</sup>, -N(R<sup>d</sup>)C(=N(R<sup>d</sup>))N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NHC(=NH)NH<sub>2</sub>,



или 4-6-членный гетероцикл, который является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя, которые выбраны из C<sub>1-6</sub>-алкила, -O(C<sub>1-6</sub>-алкил), -OH, =O и S;

каждый R<sup>d</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-фторалкил или C<sub>3-6</sub>-циклоалкил;

кольцо А представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил;  
каждый  $R^a$  независимо представляет собой галоген, -CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -фторалкил или  $C_{3-6}$ -циклоалкил;

X представляет собой -O-, -NR<sup>N</sup>-, \*-CH<sub>2</sub>O-, \*-CH<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>-, \*-C(=O)O-, \*-C(=O)NR<sup>N</sup>-, \*-CH<sub>2</sub>C(=O)O-, \*-CH<sub>2</sub>C(=O)NR<sup>N</sup>-, \*-OC(=O)-, \*-NR<sup>N</sup>C(=O)-, \*-CH<sub>2</sub>OC(=O)- или \*-CH<sub>2</sub>NR<sup>N</sup>C(=O)-, где \* представляет собой точку присоединения к кольцу А;

R<sup>N</sup> представляет собой водород или  $C_{1-4}$ -алкил;

каждый R<sup>11</sup> независимо представляет собой водород, фтор, -ОН,  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -алкокси;

каждый R<sup>12</sup> независимо представляет собой водород, фтор или  $C_{1-6}$ -алкил; или

два R<sup>11</sup> совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют  $C_{3-6}$ -циклоалкил;

R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> и R<sup>20</sup> каждый независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -алкокси или  $C_{1-6}$ -фторалкил; или

R<sup>13</sup> и R<sup>17</sup>, или R<sup>13</sup> и R<sup>19</sup>, или R<sup>15</sup> и R<sup>19</sup> совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо;

R<sup>21</sup> представляет собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -фторалкил; или

R<sup>21</sup> и один R<sup>11</sup> совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют  $C_{3-6}$ -циклоалкил;

W представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, причем фенил или гетероарил является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые выбраны из R<sup>b</sup>;

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой галоген, -ОН, -CN, -C(O)ОН, -C(O)O( $C_{1-6}$ -алкил),  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил; при этом каждый алкил, алкокси и циклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые выбраны из галогена, -ОН,  $C_{1-6}$ -алкила и  $C_{1-6}$ -алкокси; или

W представляет собой -C(=O)O-R<sup>22</sup>;

R<sup>22</sup> представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, причем алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещенными и содержащими от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из фтора, -ОН,  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{1-6}$ -галогеналкила или  $C_{3-6}$ -циклоалкила;

m составляет от 1 до 4;

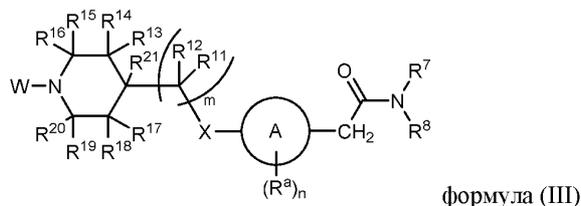
n составляет от 0 до 4;

p составляет 1 или 2;

q составляет 1 или 2; и

s составляет 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыто соединение формулы (III)



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат,

при этом R<sup>7</sup> представляет собой водород,  $C_{1-4}$ -алкил или  $C_{1-4}$ -фторалкил;

R<sup>8</sup> представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -фторалкил,  $C_{2-8}$ -алкенил,  $C_{2-8}$ -алкинил,  $C_{3-8}$ -пиклоалкил,  $C_{5-8}$ -пиклоалкенил, 4-8-членный гетероциклоалкил, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-Z]<sub>t</sub>-R<sup>6</sup>, -[(CHR<sup>d</sup>)<sub>t</sub>-Z]<sub>t</sub>-R<sup>6</sup> или -[(CR<sup>d</sup>)<sub>t</sub>-Z]<sub>t</sub>-R<sup>6</sup>, при этом каждый алкил, фторалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и 4-8-членный гетероциклоалкил является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>;

каждый g независимо составляет от 1 до 6;

каждый t независимо составляет от 1 до 6;

R<sup>6</sup> представляет собой водород,  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -фторалкил,  $C_{2-8}$ -алкенил,  $C_{2-8}$ -алкинил,  $C_{3-8}$ -циклоалкил,  $C_{5-8}$ -циклоалкенил или 4-8-членный гетероциклоалкил, причем алкил, фторалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил или 4-8-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>; или

R<sup>8</sup> представляет собой -( $C_{1-8}$ -алкил)-NH-R<sup>9</sup>, -( $C_{1-8}$ -алкил)-C(=O)NH-R<sup>9</sup>, -( $C_{1-8}$ -алкил)-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> или -( $C_{1-8}$ -алкил)-NHC(=O)NH-R<sup>9</sup>, при этом алкил является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>;

каждый R<sup>9</sup> независимо представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил или  $C_{1-8}$ -фторалкил, который является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>; или

два R<sup>9</sup> совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил, который является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>;

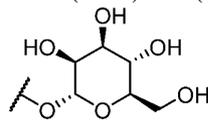
каждый  $R^c$  независимо представляет собой  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{R}^d)$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{R}^d)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^d)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)_3^+$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{R}^d)$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{H})$ ,  $\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^d)$ ,  $-\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $-\text{B}(\text{OR}^d)(\text{OH})$ ,  $-\text{NHCONHS}(=\text{O})_2(\text{R}^d)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)\text{CONHS}(=\text{O})_2(\text{R}^d)$ ,  $-\text{NHCON}(\text{R}^d)\text{S}(=\text{O})_2(\text{R}^d)$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2(\text{R}^d)$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^d$ ,  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHR}^d$ ,  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^d)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{R}^d)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^d)_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^d))\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^d))\text{NHR}^d$ ,  $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^d))\text{N}(\text{R}^d)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^d))\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^d))\text{NHR}^d$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^d))\text{N}(\text{R}^d)_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,

$\text{N}(\text{R}^d)\text{C}(=\text{NH})\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  или 4-6-членный гетероцикл, который является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя, которые выбраны из  $\text{C}_{1-6}$ -алкила,  $-\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})$ ,  $-\text{OH}$ ,  $=\text{O}$  и  $=\text{S}$ ;

каждый  $R^d$  независимо представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ -алкил,  $\text{C}_{1-6}$ -фторалкил или  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкил;

каждый  $R^e$  независимо представляет собой  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)_3^+$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{R}^d)$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{H})$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^d)$ ,  $-\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $-\text{B}(\text{OR}^d)(\text{OH})$ ,  $-\text{NHCONHS}(=\text{O})_2(\text{R}^d)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)\text{CONHS}(=\text{O})_2(\text{R}^d)$ ,  $-\text{NHCON}(\text{R}^d)\text{S}(=\text{O})_2(\text{R}^d)$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2(\text{R}^d)$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^d$ ,  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHR}^d$ ,  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^d)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $\text{N}(\text{R}^d)\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{R}^d)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^d)_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^d))\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^d))\text{NHR}^d$ ,  $-\text{NHC}(=\text{N}(\text{R}^d))\text{N}(\text{R}^d)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^d))\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^d))\text{NHR}^d$ ,  $\text{N}(\text{R}^d)\text{C}(=\text{N}(\text{R}^d))\text{N}(\text{R}^d)_2$ ,

$-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $\text{N}(\text{R}^d)\text{C}(=\text{NH})\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ , 

 или 4-6-членный гетероцикл, который является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя, которые выбраны из  $\text{C}_{1-6}$ -алкила,  $-\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})$ ,  $-\text{OH}$ ,  $=\text{O}$  и  $=\text{S}$ ;

кольцо А представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил;

каждый  $R^a$  независимо представляет собой галоген,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ -алкил,  $\text{C}_{1-6}$ -фторалкил или  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкил;

X представляет собой  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}^N$ -,  $^*\text{-CH}_2\text{O}-$ ,  $^*\text{-CH}_2\text{NR}^N$ -,  $^*\text{-C}(=\text{O})\text{O}-$ ,  $^*\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^N$ -,  $^*\text{-CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ ,  $^*\text{-CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^N$ -,  $^*\text{-OC}(=\text{O})-$ ,  $^*\text{-CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$  или  $^*\text{-CH}_2\text{NR}^N\text{C}(=\text{O})-$ , где \* представляет собой точку присоединения к кольцу А;

$R^N$  представляет собой водород или  $\text{C}_{1-4}$ -алкил;

каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой водород, фтор,  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ -алкил или  $\text{C}_{1-6}$ -алкокси;

каждый  $R^{12}$  независимо представляет собой водород, фтор или  $\text{C}_{1-6}$ -алкил;

или два  $R^{11}$  совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют  $\text{C}_{4-6}$ -циклоалкил;

$R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  и  $R^{20}$  каждый независимо представляет собой водород,  $\text{C}_{1-6}$ -алкил,  $\text{C}_{1-6}$ -алкокси или  $\text{C}_{1-6}$ -фторалкил; или

$R^{13}$  и  $R^{17}$ , или  $R^{13}$  и  $R^{19}$ , или  $R^{15}$  и  $R^{19}$  совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо;

$R^{21}$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-6}$ -алкил или  $\text{C}_{1-6}$ -фторалкил; или

$R^{21}$  и один  $R^{11}$  совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкил;

W представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, причем фенил или гетероарил является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые выбраны из  $R^b$ ;

каждый  $R^b$  независимо представляет собой галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})$ ,  $\text{C}_{1-6}$ -алкил,  $\text{C}_{1-6}$ -алкокси,  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил; при этом каждый алкил, алкокси и циклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые выбраны из галогена,  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ -алкила и  $\text{C}_{1-6}$ -алкокси; или

W представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^{22}$ ;

$R^{22}$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ -алкил,  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, причем алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещенными и содержащими от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из фтора,  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ -алкила,  $\text{C}_{1-6}$ -галогеналкила или  $\text{C}_{3-6}$ -пиклоалкила;

m составляет от 1 до 4;

n составляет от 0 до 4;

p составляет 1 или 2;

q составляет 1 или 2; и

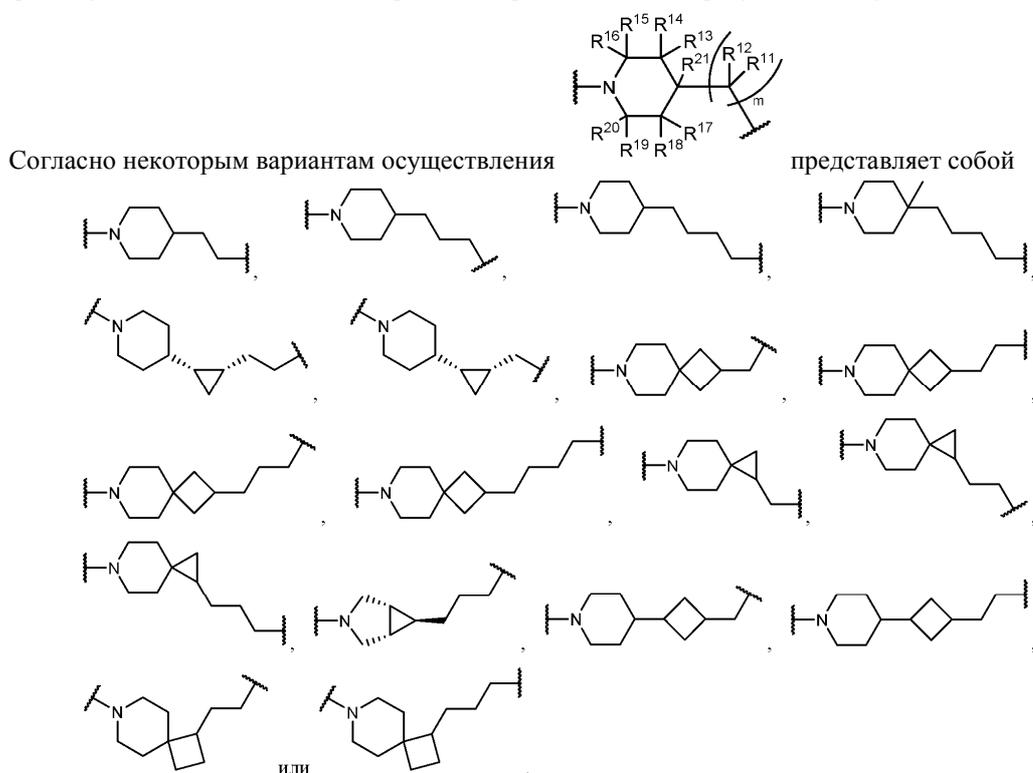
s составляет 1 или 2.



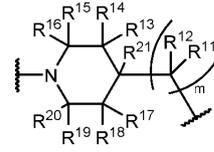
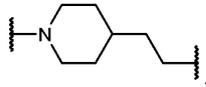
торым они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{13}$  и  $R^{17}$ , или  $R^{13}$  и  $R^{19}$ , или  $R^{15}$  и  $R^{19}$  совместно образуют связь,  $-CH_2-$  или  $-CH_2CH_2-$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{13}$  и  $R^{17}$ , или  $R^{13}$  и  $R^{19}$ , или  $R^{15}$  и  $R^{19}$  совместно образуют связь. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{13}$  и  $R^{17}$  совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{13}$  и  $R^{19}$  совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{15}$  и  $R^{19}$  совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{13}$  и  $R^{17}$  совместно образуют связь. Согласно некоторым вариантам осуществления или  $R^{13}$  и  $R^{19}$  совместно образуют связь. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{15}$  и  $R^{19}$  совместно образуют связь.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{21}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -фторалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{21}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{21}$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ -алкил или  $C_{1-4}$ -фторалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{21}$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{21}$  представляет собой водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$  или  $-CH_2F$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{21}$  представляет собой водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{21}$  представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{21}$  и один  $R^{11}$  совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют  $C_{3-6}$ -циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{21}$  и один  $R^{11}$  совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют  $C_{3-4}$ -пиклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{21}$  и один  $R^{11}$  совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{21}$  и один  $R^{11}$  совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют циклопропил или циклобутил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{21}$  и один  $R^{11}$  совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют циклопропил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{21}$  и один  $R^{11}$  совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют циклобутил.

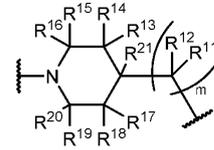
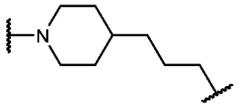


Согласно некоторым вариантам осуществления



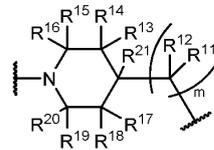
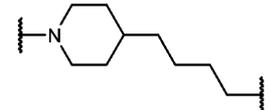
представляет собой

Согласно некоторым вариантам осуществления



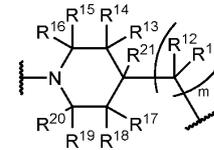
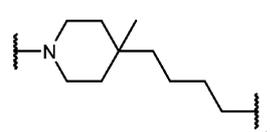
представляет собой

Согласно некоторым вариантам осуществления



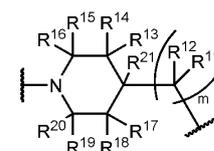
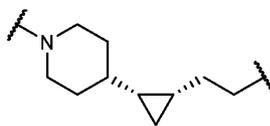
представляет собой

Согласно некоторым вариантам осуществления



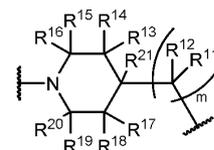
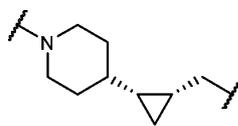
представляет собой

Согласно некоторым вариантам осуществления

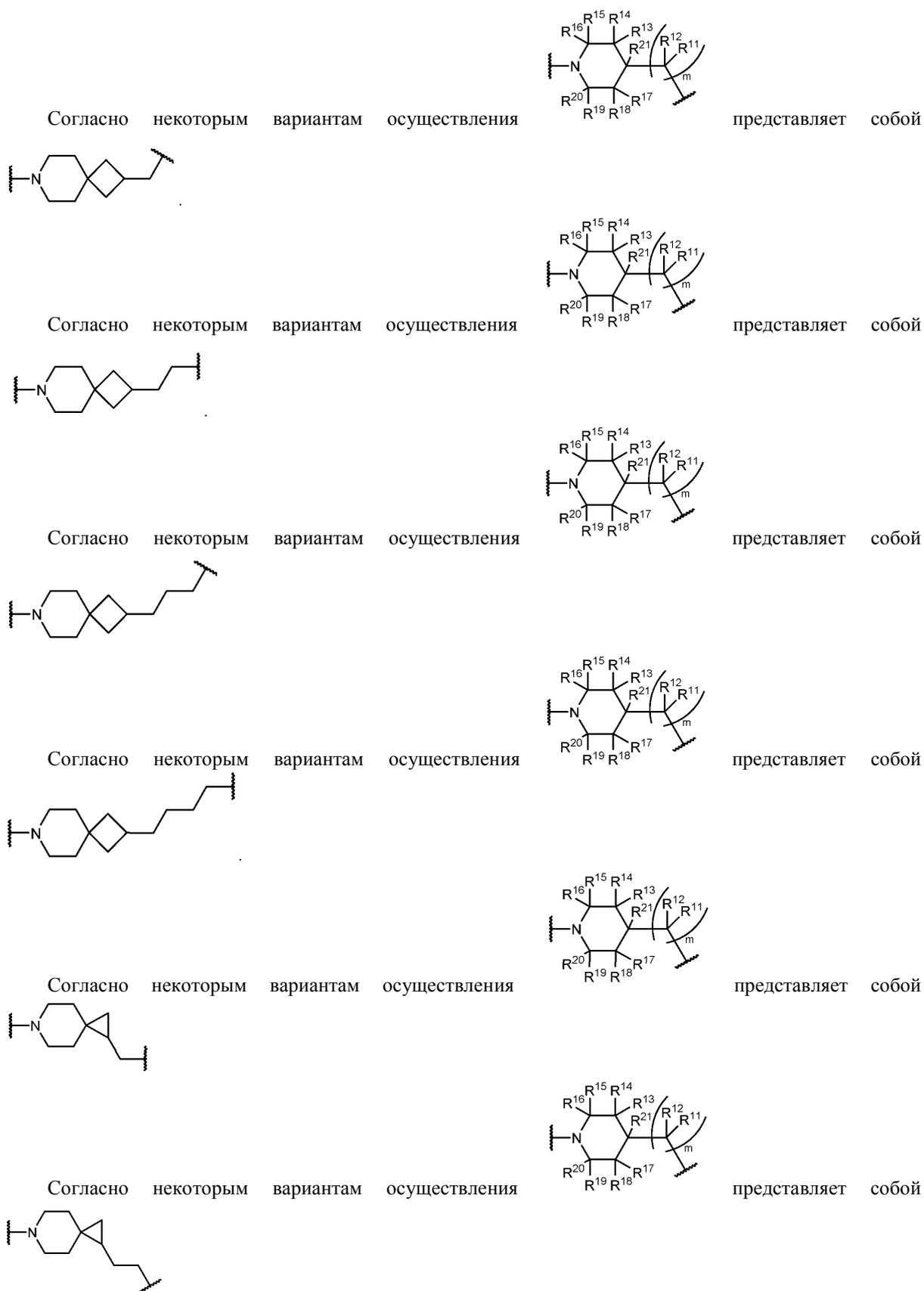


представляет собой

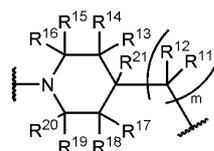
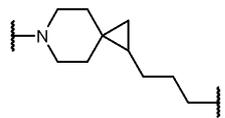
Согласно некоторым вариантам осуществления



представляет собой

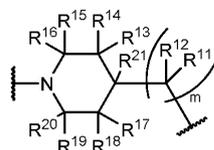
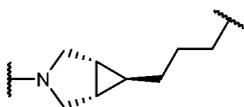


Согласно некоторым вариантам осуществления



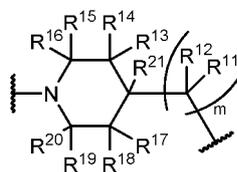
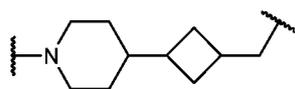
представляет собой

Согласно некоторым вариантам осуществления



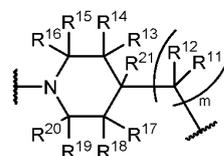
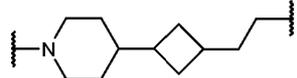
представляет собой

Согласно некоторым вариантам осуществления



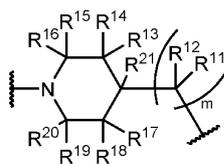
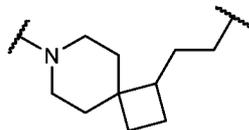
представляет собой

Согласно некоторым вариантам осуществления



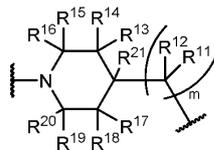
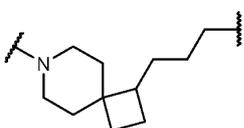
представляет собой

Согласно некоторым вариантам осуществления



представляет собой

Согласно некоторым вариантам осуществления



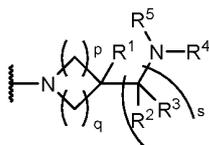
представляет собой

Согласно некоторым вариантам осуществления

X представляет собой -O-, \*-CH<sub>2</sub>O-, \*-C(=O)O- или \*-CH<sub>2</sub>C(=O)O-, где \* представляет собой точку

присоединения к кольцу А;

каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой водород, фтор, -ОН,  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -алкокси; или,



когда К представляет собой  $\text{>C=C<}$ , два  $R^{11}$  при соседних атомах углерода совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют циклопропил;

$R^{21}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ -алкил; и

$R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  и  $R^{20}$  каждый независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ -алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления

X представляет собой -O-;

каждый  $R^{11}$  представляет собой водород; каждый  $R^{12}$  представляет собой водород;

$R^{21}$  представляет собой водород; и

$R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  и  $R^{20}$  каждый представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой пирролил, фуранил, тиофенил, пирозолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил или тиadiaзолил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил или триазинил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой пиридил.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой фенил.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой фенил или 6-членный моноциклический гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой фенил или пиридил.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^a$  независимо представляет собой галоген, -CN,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -фторалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^a$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -фторалкил или  $C_{3-6}$ -циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^a$  независимо представляет собой галоген,  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -фторалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^a$  независимо представляет собой галоген или  $C_{1-6}$ -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^a$  независимо представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^a$  независимо представляет собой -F, -Cl, -Br,  $C_{1-4}$ -алкил или  $C_{1-4}$ -фторалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^a$  независимо представляет собой -F, -Cl,  $C_{1-4}$ -алкил или  $C_{1-4}$ -фторалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^a$  представляет собой -F.

Согласно некоторым вариантам осуществления n составляет от 0 до 4. Согласно некоторым вариантам осуществления n представляет собой 1-4. Согласно некоторым вариантам осуществления n составляет от 1 до 3. Согласно некоторым вариантам осуществления n составляет 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления n составляет 0, 1, 2, 3 или 4. Согласно некоторым вариантам осуществления n составляет 1. Согласно некоторым вариантам осуществления n составляет 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления

кольцо А представляет собой фенил; каждый  $R^a$  независимо представляет собой галоген или  $C_{1-6}$ -алкил; и

n составляет от 1 до 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления

кольцо А представляет собой фенил;

каждый  $R^a$  независимо представляет собой галоген; и

n составляет 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления

кольцо А представляет собой фенил; каждый  $R^a$  независимо представляет собой -F; и

n составляет 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления

кольцо А представляет собой фенил; каждый  $R^a$  независимо представляет собой -F; и

n составляет 2.





Согласно некоторым вариантам осуществления

W представляет собой пиридинил, причем пиридинил является незамещенным или замещенным и содержит 1 или 2 заместителя, которые выбраны из R<sup>b</sup>; и

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой галоген, -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1-6</sub>-алкил), C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-алкокси или C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, при этом каждый алкил, алкокси и циклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые выбраны из галогена, -OH, C<sub>1-6</sub>-алкила и C<sub>1-6</sub>-алкокси.

Согласно некоторым вариантам осуществления

W представляет собой пиридинил, причем пиридинил является незамещенным или замещенным и содержит 1 или 2 заместителя, которые выбраны из R<sup>b</sup>; и

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)OH или -C(O)OCH<sub>3</sub>.

Согласно некоторым вариантам осуществления

W представляет собой пиримидинил, причем пиримидинил является незамещенным или замещенным и содержит 1 или 2 заместителя, которые выбраны из R<sup>b</sup>; и

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой галоген, -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1-6</sub>-алкил), C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-алкокси или C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, при этом каждый алкил, алкокси и циклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые выбраны из галогена, -OH, C<sub>1-6</sub>-алкила и C<sub>1-6</sub>-алкокси.

Согласно некоторым вариантам осуществления

W представляет собой пиримидинил, причем пиримидинил является незамещенным или замещенным и содержит 1 или 2 заместителя, которые выбраны из R<sup>b</sup>; и

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой -F, -O, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)OH или -C(O)OCH<sub>3</sub>.

Согласно некоторым вариантам осуществления

W представляет собой пиазинил, причем пиазинил является незамещенным или замещенным и содержит 1 или 2 заместителя, которые выбраны из R<sup>b</sup>; и

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой галоген, -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1-6</sub>-алкил), C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-алкокси или C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, при этом каждый алкил, алкокси и циклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые выбраны из галогена, -OH, C<sub>1-6</sub>-алкила и C<sub>1-6</sub>-алкокси.

Согласно некоторым вариантам осуществления

W представляет собой пиазинил, причем пиазинил является незамещенным или замещенным и содержит 1 или 2 заместителя, которые выбраны из R<sup>b</sup>; и

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)OH или -C(O)OCH<sub>3</sub>.

Согласно некоторым вариантам осуществления

W представляет собой пиридазинил, причем пиридазинил является незамещенным или замещенным и содержит 1 или 2 заместителя, которые выбраны из R<sup>b</sup>; и

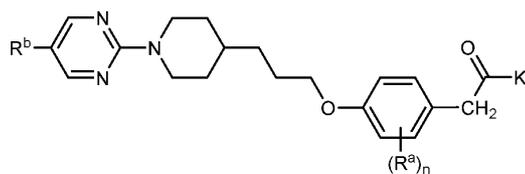
каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой галоген, -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1-6</sub>-алкил), C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-алкокси или C<sub>3-6</sub>-циклоалкил, при этом каждый алкил, алкокси и циклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит 1, 2 или 3 заместителя, которые выбраны из галогена, -OH, C<sub>1-6</sub>-алкила и C<sub>1-6</sub>-алкокси.

Согласно некоторым вариантам осуществления

W представляет собой пиридазинил, причем пиридазинил является незамещенным или замещенным и содержит 1 или 2 заместителя, которые выбраны из R<sup>b</sup>; и

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой -F, -O, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)OH или -C(O)OCH<sub>3</sub>.

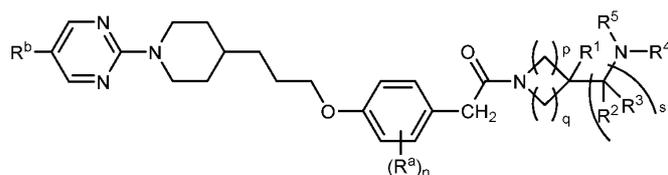
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыто соединение формулы (Ib)



формула (Ib)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат.

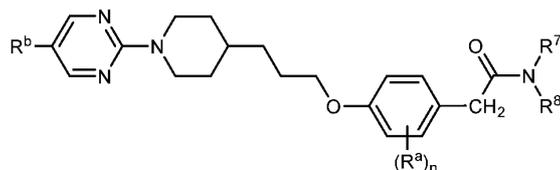
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыто соединение формулы (IIb)



формула (IIb)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыто соединение формулы (IIIb)



формула (IIIb)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат.

Согласно некоторым вариантам осуществления W представляет собой  $-C(=O)O-R^{22}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления

W представляет собой  $-C(=O)O-R^{22}$ ; и

$R^{22}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления

W представляет собой  $-C(=O)O-R^{22}$ ; и

$R^{22}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, причем алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещенными и содержащими от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из фтора, -ОН,  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{1-6}$ -галогеналкила и  $C_{3-6}$ -циклоалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления

W представляет собой  $-C(=O)O-R^{22}$ ; и

$R^{22}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{3-6}$ -циклоалкил, причем алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещенными и содержащими от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из фтора, -ОН,  $C_{1-6}$ -алкила,  $C_{1-6}$ -галогеналкила и  $C_{3-6}$ -циклоалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления

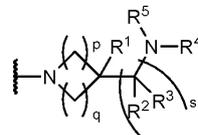
W представляет собой  $-C(=O)O-R^{22}$ ; и

$R^{22}$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил или  $C_{3-6}$ -циклоалкил, причем алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещенными и содержащими от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из фтора и -ОН.

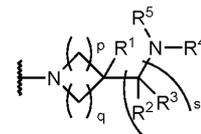
Согласно некоторым вариантам осуществления

W представляет собой  $-C(=O)O-R^{22}$ ; и

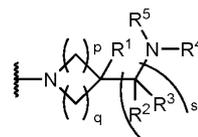
$R^{22}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{3-6}$ -циклоалкил, причем алкил и циклоалкил являются незамещенными или замещенными и содержащими от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из  $C_{1-6}$ -алкила и  $C_{1-6}$ -галогеналкила.



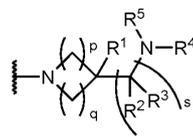
Согласно некоторым вариантам осуществления K представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления, когда K представляет собой р составляет 1 и q составляет 1. Согласно некоторым вариантам осуществления р составляет 1 и q составляет 2. Согласно некоторым вариантам осуществления р составляет 2 и q составляет 1. Согласно некоторым вариантам осуществления р составляет 2 и q составляет 2.

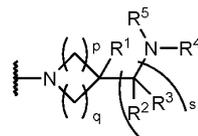


Согласно некоторым вариантам осуществления, когда К представляет собой  $R^1$  представляет собой водород, -ОН,  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{3-8}$ -пиклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой водород, -ОН,  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{3-8}$ -циклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкил, причем алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил являются незамещенными или замещенными и содержащими от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из галогена, -ОН и -О( $C_{1-6}$ -алкил). Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой водород, -ОН, или  $C_{1-8}$ -алкил, причем алкил является незамещенным или замещенным и содержит -ОН или -О( $C_{1-6}$ -алкил). Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой водород или  $C_{1-8}$ -алкил, причем алкил является незамещенным или замещенным и содержит -ОН или -О( $C_{1-6}$ -алкил). Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой водород, -ОН или  $C_{1-4}$ -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой водород, -ОН, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой водород, -ОН или метил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой водород или метил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой -ОН. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой метил.

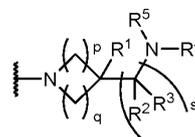


Согласно некоторым вариантам осуществления, когда К представляет собой каждый  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -фторалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляет собой водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляет собой водород или метил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^2$  и  $R^3$  представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления s составляет 1. Согласно некоторым вариантам осуществления s составляет 2. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^2$  и  $R^3$  представляет собой водород и s составляет 1. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^2$  и  $R^3$  представляет собой водород и s составляет 2.

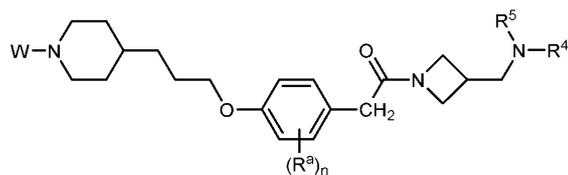


Согласно некоторым вариантам осуществления, когда К представляет собой  $R^2$  и  $R^3$  при одном атоме углерода совместно образуют =О. Согласно некоторым вариантам осуществления s составляет 1 и  $R^2$  и  $R^3$  совместно образуют =О.



Согласно некоторым вариантам осуществления, когда К представляет собой  $R^1$  представляет собой водород, -ОН, или  $C_{1-8}$ -алкил, причем алкил является незамещенным или замещенным и содержит -ОН или -О( $C_{1-6}$ -алкил);  
каждый  $R^2$  и  $R^3$  представляет собой водород; или  $R^2$  и  $R^3$  при одном атоме углерода совместно образуют =О;  
p составляет 1; и  
q составляет 1.

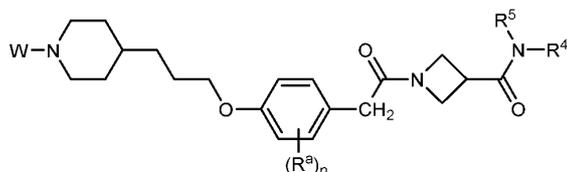
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыто соединение формулы (IIc)



формула (IIc)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат.

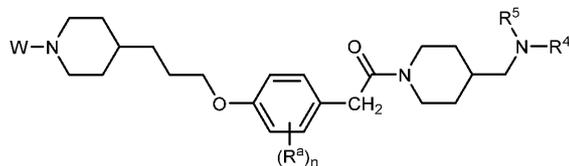
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыто соединение формулы (IId)



формула (IId)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат.

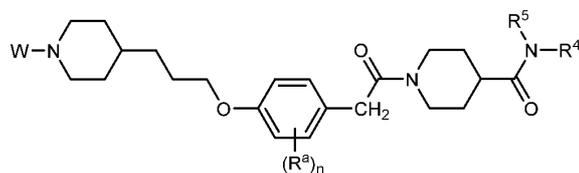
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыто соединение формулы (IIe)



формула (IIe)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат.

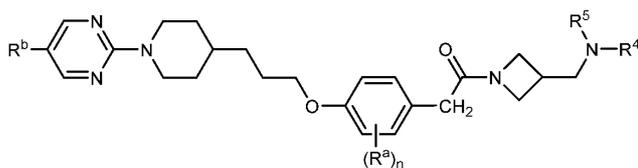
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыто соединение формулы (IIf)



формула (IIf)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат.

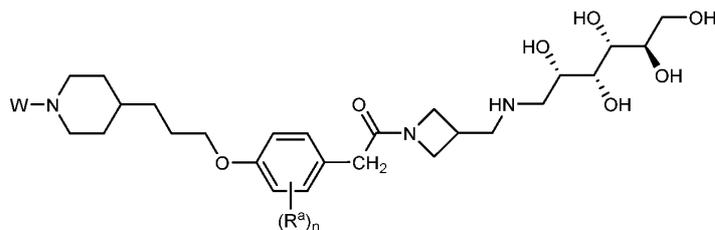
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыто соединение формулы (IIg)



формула (IIg)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат.

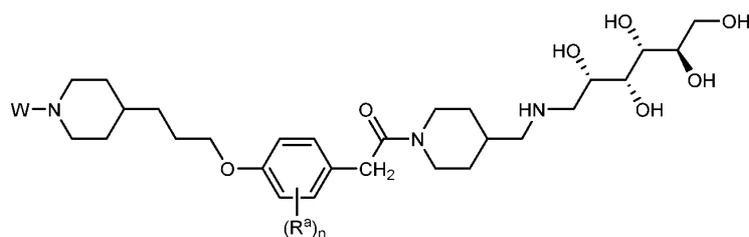
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыто соединение формулы (IIIh)



формула (IIIh)

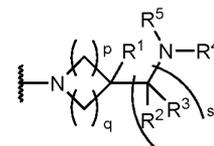
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыто соединение формулы (III)



формула (III)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат.



Согласно некоторым вариантам осуществления, когда К представляет собой  $R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -фторалкил,  $C_{2-8}$ -алкенил,  $C_{2-8}$ -алкинил,  $C_{3-8}$ -циклоалкил,  $C_{5-8}$ -циклоалкенил, 4-8-членный гетероциклоалкил,  $-[(CH_2)_r-Z]_t-R^6$ ,  $-[(CHR^d)_r-Z]_t-R^6$  или  $-[(C(R^d)_2)_r-Z]_t-R^6$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -фторалкил,  $C_{2-8}$ -алкенил,  $C_{2-8}$ -алкинил,  $C_{3-8}$ -циклоалкил,  $C_{5-8}$ -циклоалкенил, 4-8-членный гетероциклоалкил,  $-[(CH_2)_r-Z]_t-R^6$ ,  $-[(CHR^d)_r-Z]_t-R^6$  или  $-[(C(R^d)_2)_r-Z]_t-R^6$ , при этом каждый алкил, фторалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и 4-8-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления

$R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -фторалкил,  $C_{3-8}$ -циклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил,  $-[(CH_2)_r-Z]_t-R^6$ ,  $-[(CHR^d)_r-Z]_t-R^6$  или  $-[(C(R^d)_2)_r-Z]_t-R^6$ , при этом каждый алкил, фторалкил, циклоалкил и 4-8-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ; и

каждый Z независимо представляет собой  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2NR^d-$ ,  $-CH_2N^+(R^d)_2-$  или  $-NH-C(=O)-NH-$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления

$R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -фторалкил,  $-[(CH_2)_r-Z]_t-R^6$ ,  $-[(CHR^d)_r-Z]_t-R^6$  или  $-[(C(R^d)_2)_r-Z]_t-R^6$ , при этом каждый алкил или фторалкил является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ; и

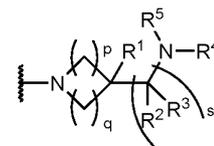
каждый Z независимо представляет собой  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2NR^d-$ ,  $-CH_2N^+(R^d)_2-$  или  $-NH-C(=O)-NH-$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления

$R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -фторалкил,  $-[(CH_2)_r-Z]_t-R^6$ ,  $-[(CHR^d)_r-Z]_t-R^6$  или  $-[(C(R^d)_2)_r-Z]_t-R^6$ , при этом каждый Z независимо представляет собой  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2NR^d-$ ,  $-CH_2N^+(R^d)_2-$  или  $-NH-C(=O)-NH-$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -фторалкил,  $-[(CH_2)_r-Z]_t-R^6$ , при этом каждый Z независимо представляет собой  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2NR^d-$ ,  $-CH_2N^+(R^d)_2-$  или  $-NH-C(=O)-NH-$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^4$  представляет собой водород,  $C_{1-8}$ -алкил или  $C_{1-8}$ -фторалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^4$  представляет собой водород или  $C_{1-8}$ -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^4$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^4$  представляет собой водород или метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^4$  представляет собой водород или метил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^4$  представляет собой водород.



Согласно некоторым вариантам осуществления, когда К представляет собой  $R^5$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -фторалкил,  $C_{2-8}$ -алкенил,  $C_{2-8}$ -алкинил,  $C_{3-8}$ -циклоалкил,  $C_{5-8}$ -циклоалкенил, 4-8-членный гетероциклоалкил,  $-[(CH_2)_r-Z]_t-R^6$ ,  $-[(CHR^d)_r-Z]_t-R^6$  или  $-[(C(R^d)_2)_r-Z]_t-R^6$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^5$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -фторалкил,  $C_{2-8}$ -алкенил,  $C_{2-8}$ -алкинил,  $C_{3-8}$ -циклоалкил,  $C_{5-8}$ -циклоалкенил, 4-8-членный гетероциклоалкил,  $-[(CH_2)_r-Z]_t-R^6$ ,  $-[(CHR^d)_r-Z]_t-R^6$  или  $-[(C(R^d)_2)_r-Z]_t-R^6$ , при этом каждый алкил, фторалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и 4-8-членный гетероциклоалкил является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления

$R^5$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -фторалкил,  $C_{3-8}$ -циклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил,  $-[(CH_2)_r-Z]_t-R^6$ ,  $-[(CHR^d)_r-Z]_t-R^6$  или  $-[(C(R^d)_2)_r-Z]_t-R^6$ , при этом каждый алкил, фторалкил, циклоалкил и 4-8-членный гетероциклоалкил является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ; и каждый  $Z$  независимо представляет собой  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2NR^d-$ ,  $-CH_2N^+(R^d)_2-$  или  $-NH-C(=O)-NH-$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления

$R^5$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{3-8}$ -циклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил,  $-[(CH_2)_r-Z]_t-R^6$ ,  $-[(CHR^d)_r-Z]_t-R^6$  или  $-[(C(R^d)_2)_r-Z]_t-R^6$ , при этом каждый алкил, циклоалкил и 4-8-членный гетероциклоалкил является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ; и каждый  $Z$  независимо представляет собой  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2NR^d-$ ,  $-CH_2N^+(R^d)_2-$  или  $-NH-C(=O)-NH-$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления

$R^5$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил,  $-[(CH_2)_r-Z]_t-R^6$ ,  $-[(CHR^d)_r-Z]_t-R^6$  или  $-[(C(R^d)_2)_r-Z]_t-R^6$ , при этом алкил является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ; и каждый  $Z$  независимо представляет собой  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2NR^d-$ ,  $-CH_2N^+(R^d)_2-$  или  $-NH-C(=O)-NH-$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления

$R^5$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил или  $-[(CH_2)_r-Z]_t-R^6$ , при этом алкил является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ; и каждый  $Z$  независимо представляет собой  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2NR^d-$ ,  $-CH_2N^+(R^d)_2-$  или  $-NH-C(=O)-NH-$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления

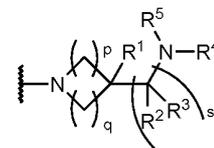
$R^5$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил,  $-[(CH_2)_r-Z]_t-R^6$ ,  $-[(CHR^d)_r-Z]_t-R^6$  или  $-[(C(R^d)_2)_r-Z]_t-R^6$ , при этом алкил является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ; и каждый  $Z$  независимо представляет собой  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2NR^d-$  или  $-NH-C(=O)-NH-$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления

$R^5$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил или  $-[(CH_2)_r-Z]_t-R^6$ , при этом алкил является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ ; и

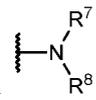
каждый  $Z$  независимо представляет собой  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2NR^d-$  или  $-NH-C(=O)-NH-$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^5$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил, который является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^5$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил, который является замещенным и содержит от 1 до 6 групп  $OH$ .

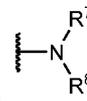


Согласно некоторым вариантам осуществления, когда  $K$  представляет собой  $R^4$  и  $R^5$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^4$  и  $R^5$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклоалкил, который является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 3 групп  $OH$ .

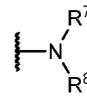
Согласно некоторым вариантам осуществления  $K$  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления, когда  $K$  представляет собой  $R^7$  представляет собой водород,  $C_{1-4}$ -алкил или  $C_{1-4}$ -фторалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^7$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^7$  представляет собой водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^7$  представляет собой водород или метил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^7$  представляет собой водород.

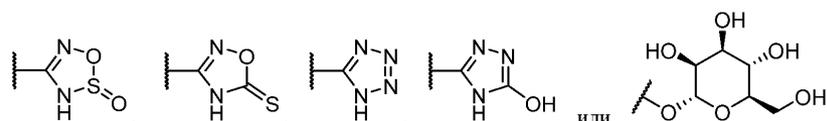


Согласно некоторым вариантам осуществления, когда  $K$  представляет собой  $R^8$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -фторалкил,  $C_{2-8}$ -алкенил,  $C_{2-8}$ -алкинил,  $C_{3-8}$ -циклоалкил,  $C_{3-8}$ -пиклоалкенил, 4-8-членный гетероциклоалкил,  $-[(CH_2)_r-Z]_t-R^6$ ,  $-[(CHR^d)_r-Z]_t-R^6$  или  $-[(C(R^d)_2)_r-Z]_t-R^6$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^8$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{1-8}$ -фторалкил,  $C_{2-8}$ -алкенил,  $C_{2-8}$ -алкинил,  $C_{3-8}$ -циклоалкил,  $C_{3-8}$ -циклоалкенил, 4-8-членный гетероциклоалкил,  $-[(CH_2)_r-Z]_t-R^6$ ,  $-[(CHR^d)_r-Z]_t-R^6$  или  $-[(C(R^d)_2)_r-Z]_t-R^6$ , при этом каждый алкил, фторалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и 4-8-членный гетероциклоалкил является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $R^c$ . Согласно некото-

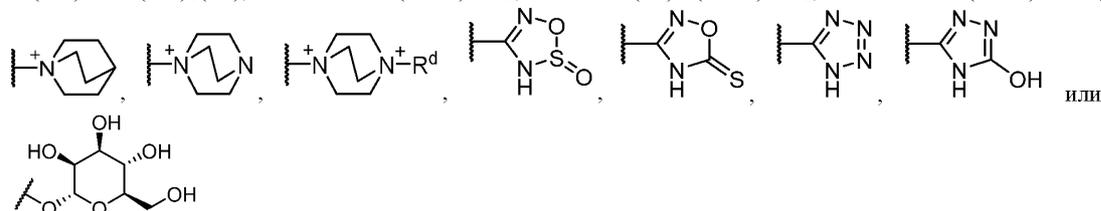




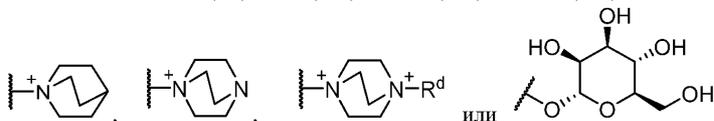




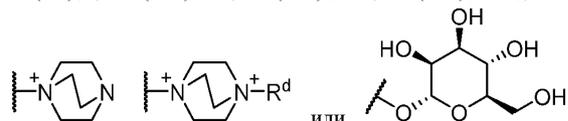
Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^c$  независимо представляет собой  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)_3^+$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{R}^d)$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{H})$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^d)$ ,  $-\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $-\text{B}(\text{OR}^d)(\text{OH})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)\text{CONHS}(=\text{O})_2(\text{R}^d)$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2(\text{R}^d)$ ,  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,



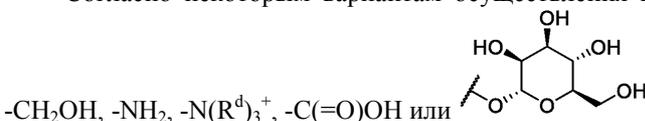
Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^c$  независимо представляет собой  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)_3^+$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{R}^d)$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^d)$ ,



Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^c$  независимо представляет собой  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)_3^+$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{R}^d)$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^d)$ ,



Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^c$  независимо представляет собой  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)_3^+$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$  или



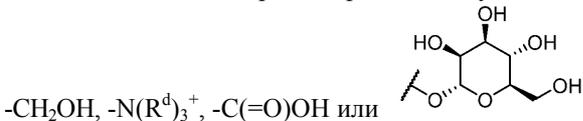
Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^c$  независимо представляет собой  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,

$-\text{N}(\text{R}^d)_3^+$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$  или



Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^c$  независимо представляет собой  $-\text{OH}$ ,

$-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)_3^+$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$  или



Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^c$  независимо представляет собой  $-\text{OH}$ ,

$-\text{N}(\text{R}^d)_3^+$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$  или

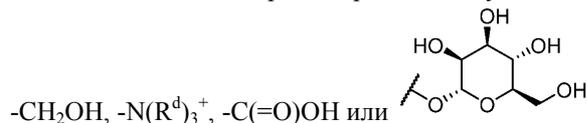


Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^c$  независимо представляет собой  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  или  $-\text{N}(\text{R}^d)_3^+$ . Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^c$  представляет собой  $-\text{OH}$  или  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^c$  представляет собой  $-\text{OH}$ .

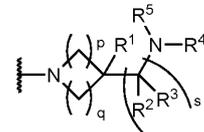
Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^d$  независимо представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ -алкил,  $\text{C}_{1-6}$ -фторалкил или  $\text{C}_{3-6}$ -пиклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^d$  независимо представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ -алкил или  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^d$  независимо представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ -алкил или  $\text{C}_{1-6}$ -фторалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^d$  независимо представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^d$  независимо представляет собой  $\text{C}_{1-4}$ -алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^d$  независимо представляет собой метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^d$  представляет собой метил.



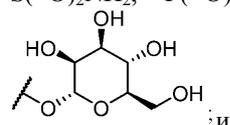
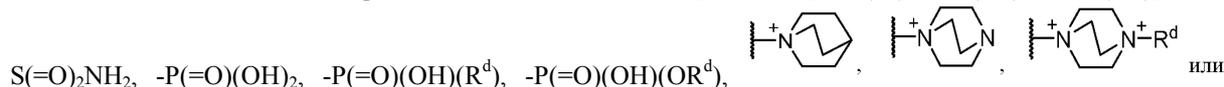
Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^c$  независимо представляет собой -ОН,



Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^c$  независимо представляет собой -ОН или -C(=O)ОН. Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^c$  представляет собой -ОН.

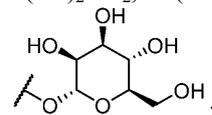


Согласно некоторым вариантам осуществления, когда К представляет собой каждый  $R^c$  независимо представляет собой -ОН, -CH<sub>2</sub>ОН, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, -C(=O)ОН, -S(=O)<sub>2</sub>ОН, -



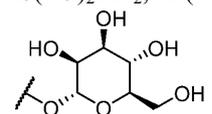
каждый  $R^d$  независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления, когда К представляет собой каждый  $R^c$  независимо представляет собой -ОН, -CH<sub>2</sub>ОН, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, -C(=O)ОН, -S(=O)<sub>2</sub>ОН, -



каждый  $R^d$  независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил; и

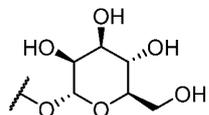
каждый  $R^e$  независимо представляет собой -ОН, -CH<sub>2</sub>ОН, -N(R<sup>d</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, -C(=O)ОН, -S(=O)<sub>2</sub>ОН,



Согласно некоторым вариантам осуществления

каждый  $R^c$  независимо представляет собой -ОН, -CH<sub>2</sub>ОН, -N(R<sup>d</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>; и

каждый  $R^e$  независимо представляет собой -ОН, -CH<sub>2</sub>ОН, -N(R<sup>d</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>ОН, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> или

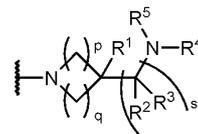


Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^c$  представляет собой -ОН; и

каждый  $R^e$  независимо представляет собой -ОН или -C(=O)ОН.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^c$  представляет собой -ОН; и

каждый  $R^e$  независимо представляет собой -ОН.



Согласно некоторым вариантам осуществления, когда К представляет собой

$R^4$  представляет собой водород или C<sub>1-8</sub>-алкил; и

$R^5$  представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкил, C<sub>2-8</sub>-алкенил, C<sub>2-8</sub>-алкинил, C<sub>3-8</sub>-циклоалкил, C<sub>5-8</sub>-циклоалкенил, 4-8-членный гетероциклоалкил, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-Z]<sub>r</sub>-R<sup>6</sup>, -[(CHR<sup>d</sup>)<sub>r</sub>-Z]<sub>r</sub>-R<sup>6</sup> или -[(C(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>)-Z]<sub>r</sub>-R<sup>6</sup>, при этом каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и 4-8-членный гетероциклоалкил является замещен-

ным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>.

Согласно некоторым вариантам осуществления

R<sup>4</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>-алкил;

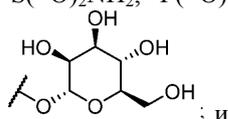
R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкил, C<sub>3-8</sub>-циклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил,  $-\text{[(CH}_2\text{)}_r\text{-Z]}_t\text{-R}^6$ ,  $-\text{[(CHR}^d\text{)}_r\text{-Z]}_t\text{-R}^6$  или  $-\text{[(C(R}^d\text{)}_2\text{)}_r\text{-Z]}_t\text{-R}^6$ , при этом каждый алкил, циклоалкил и 4-8-членный гетероциклоалкил является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>;

каждый Z независимо представляет собой CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>-, -CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>- или -NH-C(=O)-NH-;

R<sup>6</sup> представляет собой водород, C<sub>1-8</sub>-алкил, C<sub>3-8</sub>-циклоалкил или 4-8-членный гетероциклоалкил, причем алкил, циклоалкил или 4-8-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>;

каждый R<sup>c</sup> независимо представляет собой -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, -C(=O)OH, -S(=O)<sub>2</sub>OH,

-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(=O)(OH)(R<sup>d</sup>), -P(=O)(OH)(OR<sup>d</sup>),  или



каждый R<sup>d</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления

R<sup>4</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>-алкил;

R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкил,  $-\text{[(CH}_2\text{)}_r\text{-Z]}_t\text{-R}^6$ ,  $-\text{[(CHR}^d\text{)}_r\text{-Z]}_t\text{-R}^6$  или  $-\text{[(C(R}^d\text{)}_2\text{)}_r\text{-Z]}_t\text{-R}^6$ , при этом алкил является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>;

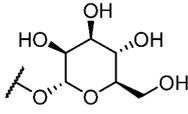
каждый Z независимо представляет собой CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>- или -NH-C(=O)-NH-;

r составляет от 1 до 3;

t составляет от 1 до 3; и

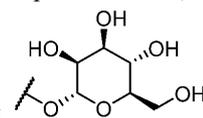
R<sup>6</sup> представляет собой водород или C<sub>1-8</sub>-алкил, причем алкил является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R<sup>c</sup> независимо представляет собой -OH,

-CH<sub>2</sub>OH, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, -C(=O)OH или .

Согласно некоторым вариантам осуществления

R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкил, который является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>; и



Каждый R<sup>c</sup> независимо представляет собой -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -N(R<sup>d</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, -C(=O)OH или

Согласно некоторым вариантам осуществления

R<sup>4</sup> представляет собой водород; и

R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкил, который является замещенным и содержит от 1 до 6 групп OH.



Согласно некоторым вариантам осуществления, когда K представляет собой

R<sup>7</sup> представляет собой водород или C<sub>1-4</sub>-алкил;

R<sup>8</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкил, C<sub>3-8</sub>-циклоалкил,  $-\text{[(CH}_2\text{)}_r\text{-Z]}_t\text{-R}^6$ ,  $-\text{[(CHR}^d\text{)}_r\text{-Z]}_t\text{-R}^6$  или  $-\text{[(C(R}^d\text{)}_2\text{)}_r\text{-Z]}_t\text{-R}^6$ , при этом алкил и циклоалкил является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>;

каждый Z независимо представляет собой -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>-, -CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>- или -NH-C(=O)-NH-;

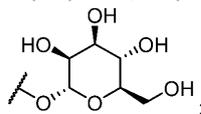
R<sup>6</sup> представляет собой водород, C<sub>1-8</sub>-алкил, C<sub>3-8</sub>-циклоалкил или 4-8-членный гетероциклоалкил, причем алкил, циклоалкил или 4-8-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>; или

R<sup>8</sup> представляет собой -(C<sub>1-8</sub>-алкил)-NH-R<sup>9</sup>, -(C<sub>1-8</sub>-алкил)-C(=O)NH-R<sup>9</sup>, -(C<sub>1-8</sub>-алкил)-C(=O)-N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub> или -(C<sub>1-8</sub>-алкил)-NHC(=O)NH-R<sup>9</sup>, при этом алкил является незамещенным или замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>;

каждый R<sup>9</sup> независимо представляет собой C<sub>1-8</sub>-алкил, который является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>; или

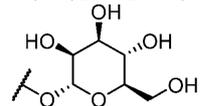
два R<sup>9</sup> совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил, который является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов R<sup>c</sup>;

каждый R<sup>c</sup> независимо представляет собой -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, -C(=O)OH, -S(=O)<sub>2</sub>OH,



каждый  $\text{R}^d$  независимо представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ -алкил; и

каждый  $\text{R}^e$  независимо представляет собой  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)_3^+$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,



Согласно некоторым вариантам осуществления

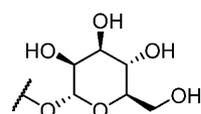
$\text{R}^8$  представляет собой  $\text{C}_{1-8}$ -алкил, при этом алкил является замещенным и содержит от 1 до 6 радикалов  $\text{R}^e$ ; или

$\text{R}^8$  представляет собой  $-(\text{C}_{1-8}\text{-алкил})-\text{NH}-\text{R}^9$ ,  $-(\text{C}_{1-8}\text{-алкил})-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{R}^9$ ,  $-(\text{C}_{1-8}\text{-алкил})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)_2$  или  $-(\text{C}_{1-8}\text{-алкил})-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}-\text{R}^9$ , при этом алкил является незамещенным.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый

$\text{R}^e$  независимо представляет собой  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)_3^+$ ; и

каждый  $\text{R}^e$  независимо представляет собой  $\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)_3^+$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$  или

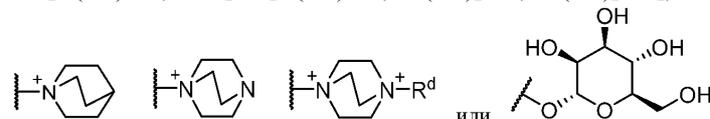
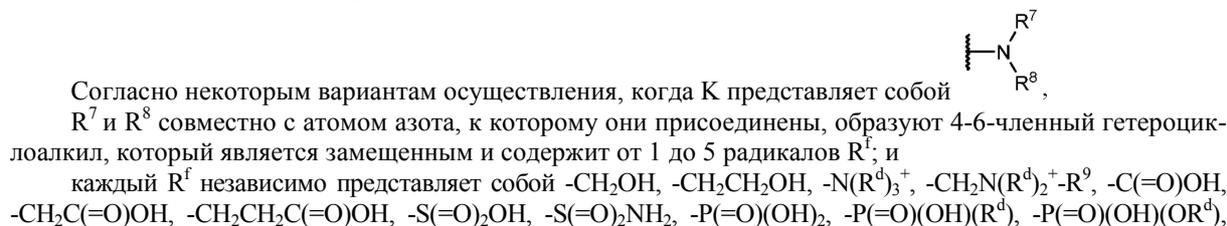


Согласно некоторым вариантам осуществления

$\text{R}^7$  представляет собой водород; каждый  $\text{R}^c$  представляет собой  $-\text{OH}$ ; и каждый  $\text{R}^e$  независимо представляет собой  $-\text{OH}$  или  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления

$\text{R}^7$  представляет собой водород; каждый  $\text{R}^c$  представляет собой  $-\text{OH}$ ; и каждый  $\text{R}^e$  независимо представляет собой  $-\text{OH}$ .



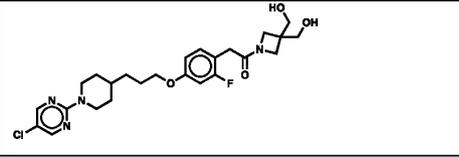
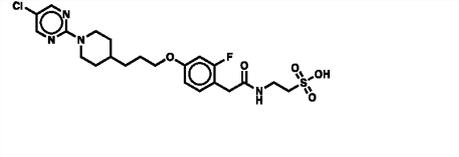
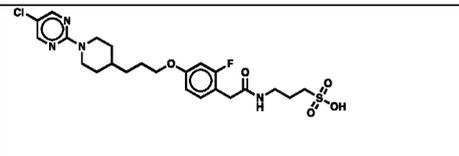
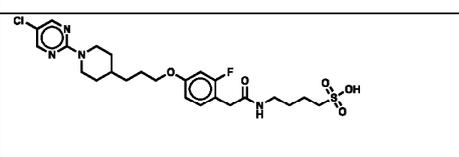
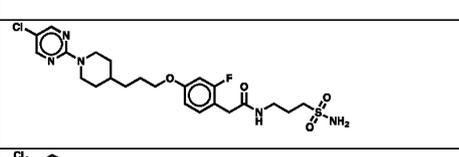
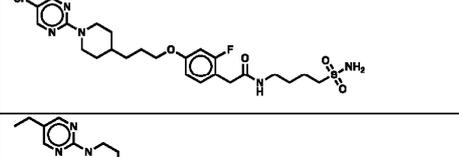
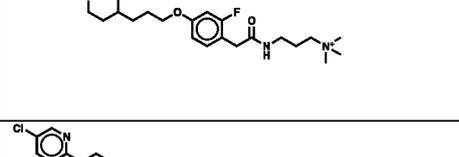
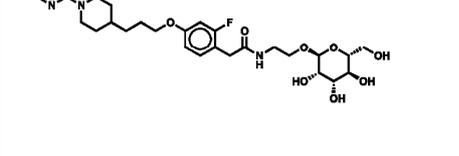
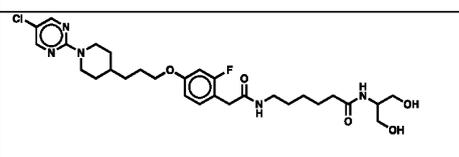
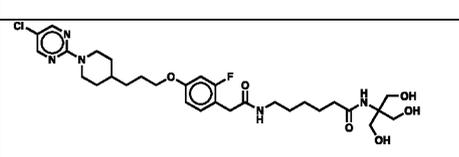
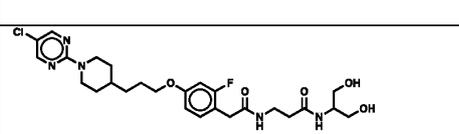
Согласно некоторым вариантам осуществления

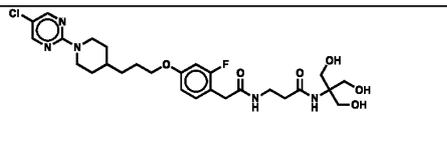
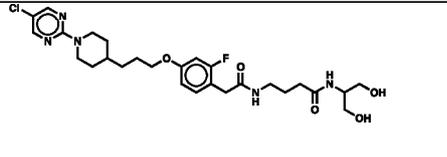
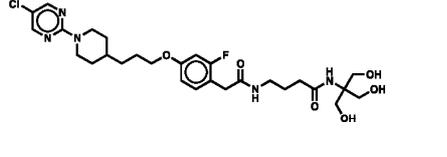
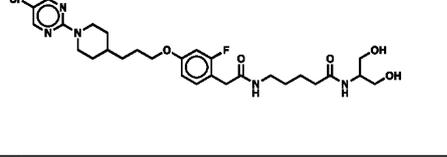
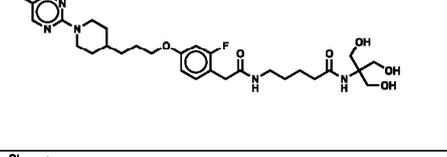
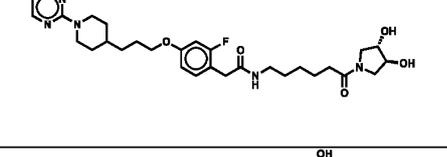
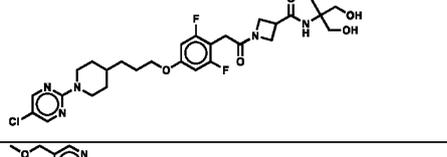
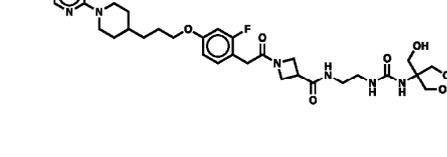
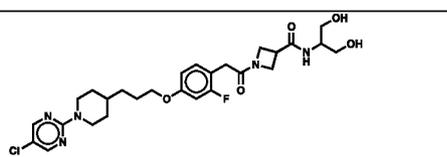
$\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидин, который является замещенным и содержит 1 или 2 радикала  $\text{R}^f$ ; и

каждый  $\text{R}^f$  независимо представляет собой  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^d)_2^+-\text{R}^9$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения раскрыто соединение, которое имеет структуру, представленную в табл. 1.

Пример №	Структура	Наименование
1		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-N-[5-[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]амино]пентил]ацетамид
2		5-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]пентилтриэтиламмоний
3		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-N-[5-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]пентил]ацетамид
4		5-[[2-[2,6-дифтор-4-[3-[1-(5-пропилпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]фенил]ацетил]амино]пентилтриэтиламмоний
5		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-N-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]ацетамид
6		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]-N-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]ацетамид
7		2-[4-[3-[1-(5-этилпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]-N-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]ацетамид
8		2-[2,6-дифтор-4-[3-[1-(5-пропилпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]фенил]-N-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]ацетамид

9		1-[3,3-бис(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]этанон
10		2-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]этансульфоная кислота
11		3-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]пропан-1-сульфоная кислота
12		4-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]бутан-1-сульфоная кислота
13		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-N-(3-сульфамойлпропил)ацетамид
14		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-N-(4-сульфамойлбутил)ацетамид
15		3-[[2-[4-[3-[1-(5-этилпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]пропилтриметиламмоний
16		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-N-[2-[рац-(2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидропиран-2-ил]оксиэтил]ацетамид
17		6-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]-N-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]гексанамид
18		6-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]-N-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]гексанамид
19		3-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]пропан-1,1-диол

		фторфенил]ацетил]амино]-N-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]пропанамида
20		3-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]-N-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]пропанамида
21		4-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]-N-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]бутанамида
22		4-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]-N-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]бутанамида
23		5-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]-N-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]пентанамида
24		5-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]-N-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]пентанамида
25		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-N-[6-[(3S,4S)-3,4-дигидрокси-пирролин-1-ил]-6-оксогексил]ацетамида
26		1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]ацетил]-N-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]азетидин-3-карбоксамид
27		1-[2-[2-фтор-4-[3-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]пропокси]фенил]ацетил]-N-[2-[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]карбамоиламино]этил]азетидин-3-карбоксамид
28		1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]-N-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]азетидин-3-карбоксамид

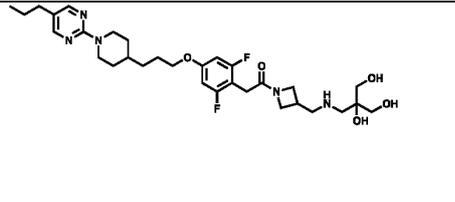
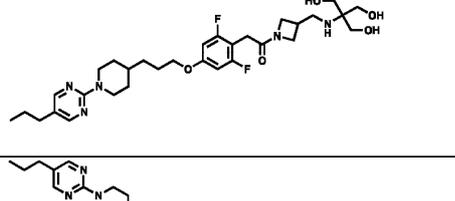
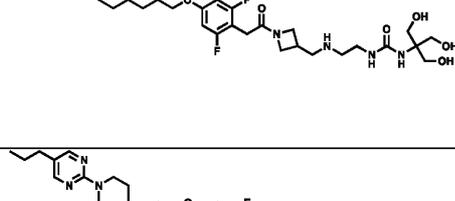
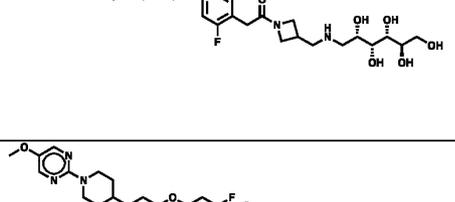
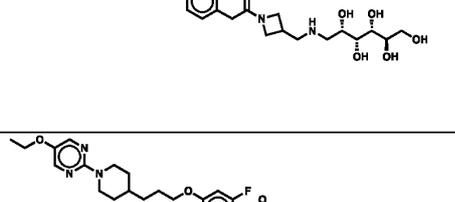
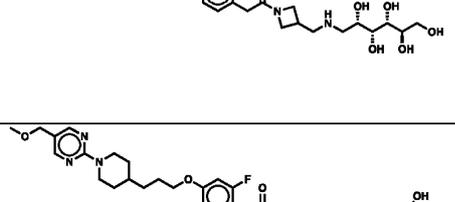
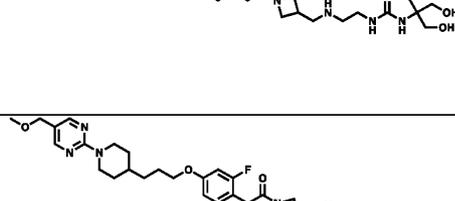
29		1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]-N-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]азетидин-3-карбоксамид
30		1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]-N-[2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]азетидин-3-карбоксамид
31		1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]-N-[2-[рац-(2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидропиран-2-ил]оксиэтил]азетидин-3-карбоксамид
32		2-[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-ил]-N-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]ацетамид
33		2-[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-ил]-N-[2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]ацетамид
34		2-[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]ацетил]азетидин-3-ил]-N-[2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]ацетамид
35		3-[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-ил]-N-[2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]пропанамид
36		3-[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]ацетил]азетидин-3-ил]-N-[2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]пропанамид
37		1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]-N-[рац-(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]азетидин-3-карбоксамид
38		2-[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-ил]-N-[рац-(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]азетидин-3-карбоксамид

		пентагидроксигексил]ацетамид
39		1-[2-[2-(фтор-4-[3-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]пропокси]фенил]ацетил]-N-[рац-(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]азетидин-3-карбоксамид
40		3-[[1-[2-[2,6-дифтор-4-[3-[1-(5-пропилпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]фенил]ацетил]азетидин-3-карбонил]амино]пропилтриметиламмония формиат
41		1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]-N-[2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]пиперидин-4-карбоксамид
42		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
43		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-[[[2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
44		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
45		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-[[[3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
46		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-[[[рац-(3S,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]метил]азетидин-1-ил]этанон
47		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-[[[рац-(3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-

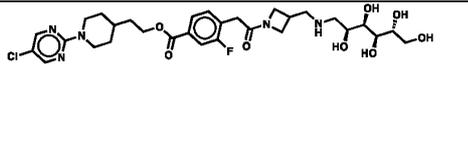
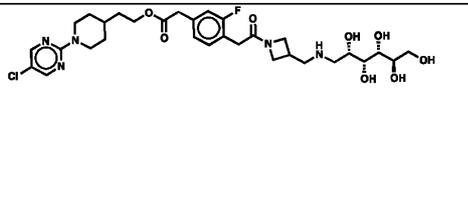
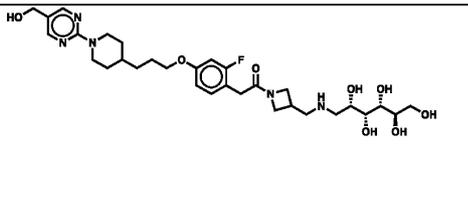
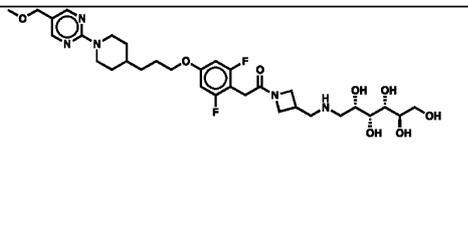
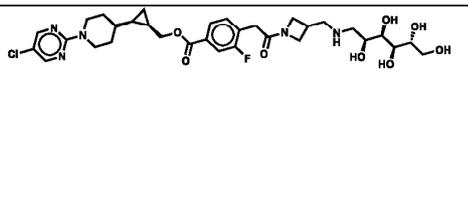
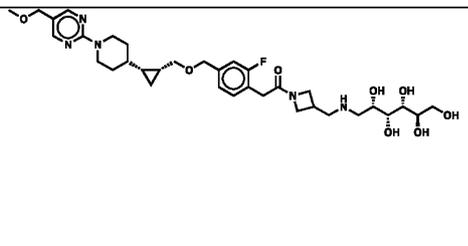
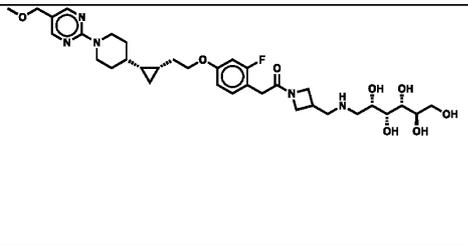
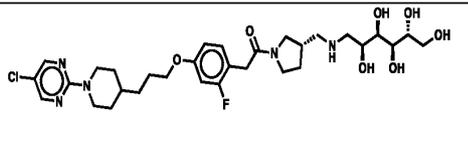
		ил]метил]азетидин-1-ил]этанон
48		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропоксид]-2-фторфенил]-1-[3-[[рац-(3S,4R)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]метил]азетидин-1-ил]этанон
49		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропоксид]-2-фторфенил]-1-[3-[[[рац-(1R,2S,3R,4S)-2,3,4-тригидроксициклопентил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
50		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропоксид]-2-фторфенил]-1-[3-[[рац-(3R,5S)-3,4,5-тригидрокси-1-пиперидил]метил]азетидин-1-ил]этанон
51		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропоксид]-2-фторфенил]-1-[3-[[2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этиламино]метил]азетидин-1-ил]этанон
52		1-[3-[[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этиламино]метил]азетидин-1-ил]-2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропоксид]-2-фторфенил]этанон
53		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропоксид]-2,6-дифторфенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидрокси-гексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
54		2-[4-[4-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]бутоксид]-2-фторфенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидрокси-гексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
55		2-(4-(4-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)бутоксид)-2,6-дифторфенил)-1-(3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидрокси-гексил]амино]метил]азетидин-1-ил)этан-1-он
56		2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропоксид)-2-фторфенил)-1-(3-(2-((1,3-дигидроксипропан-2-ил)амино)этил)азетидин-1-ил)этан-1-он

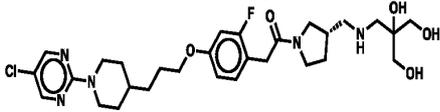
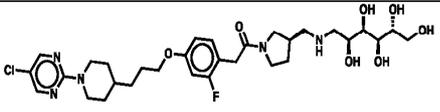
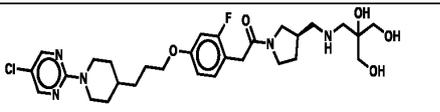
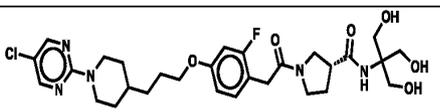
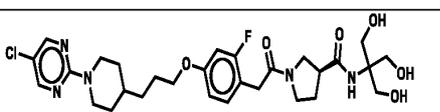
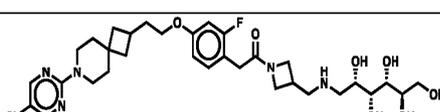
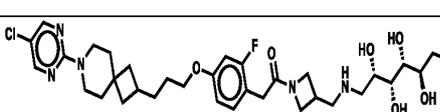
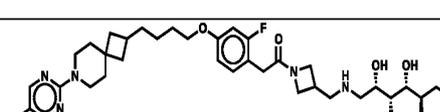
57		2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)-1-(3-(2-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)амино)этил)азетидин-1-ил)этан-1-он
58		2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)-1-(3-(2-(2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)амино)этил)азетидин-1-ил)этан-1-он
59		2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)-1-(3-(2-(1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил)амино)этил)азетидин-1-ил)этан-1-он
60		1-(2-((2-(1-(2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)ацетил)азетидин-3-ил)этил)амино)этил)-3-(1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил)карбамид
61		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-[2-[[[2S,3R,4R,5R]-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]этил]азетидин-1-ил]этанон
62		2-(4-(3-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)-1-(3-(((3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)амино)метил)азетидин-1-ил)этан-1-он
63		1-(3-(((2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)амино)метил)азетидин-1-ил)-2-(4-(3-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)этан-1-он
64		1-(3-(((1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил)амино)метил)азетидин-1-ил)-2-(4-(3-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)этан-1-он
65		1-(1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил)-3-(2-(((1-(2-(4-(3-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)ацетил)азетидин-3-ил)метил)амино)этил)карбамид

66		(2S,3R,4S,5S)-6-[[1-[2-[4-[3-[1-(5-этилпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-ил]метиламино]-2,3,4,5-тетрагидроксигексановая кислота
67		1-(3-(((2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)амино)метил)азетидин-1-ил)-2-(4-(3-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2,6-дифторфенил)этан-1-он
68		1-(1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил)-3-(2-(((1-(2-(4-(3-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2,6-дифторфенил)ацетил]азетидин-3-ил)метил)амино)этил)карбамид
69		2-(4-(3-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(3-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)метил)азетидин-1-ил)этан-1-он
70		2-(2-фтор-4-(3-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)-1-(3-(((3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)амино)метил)азетидин-1-ил)этан-1-он
71		1-(3-(((2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)амино)метил)азетидин-1-ил)-2-(2-фтор-4-(3-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)этан-1-он
72		1-(3-(((1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил)амино)метил)азетидин-1-ил)-2-(2-фтор-4-(3-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)этан-1-он
73		1-(1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил)-3-(2-(((1-(2-(2-фтор-4-(3-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)ацетил]азетидин-3-ил)метил)амино)этил)карбамид
74		2-(2-фтор-4-(3-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)-1-(3-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)метил)азетидин-1-ил)этан-1-он

75		2-(2,6-дифтор-4-(3-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)-1-(3-(((2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропил)амино)метил)азетидин-1-ил)этан-1-он
76		2-(2,6-дифтор-4-(3-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)-1-(3-(((1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил)амино)метил)азетидин-1-ил)этан-1-он
77		1-(2-(((1-(2-(2,6-дифтор-4-(3-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)ацетил)азетидин-3-ил)метил)амино)этил)-3-(1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил)карбамид
78		2-(2,6-дифтор-4-(3-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)-1-(3-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)метил)азетидин-1-ил)этан-1-он
79		2-[2-фтор-4-[3-[1-(5-метоксипиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]фенил]-1-[3-[[[рац-(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
80		2-[4-[3-[1-(5-этоксипиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-[[[рац-(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
81		1-[2-[[1-[2-[2-фтор-4-[3-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]пропокси]фенил]ацетил]азетидин-3-ил]метиламино]этил]-3-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]карбамид
82		(3R,5R)-7-[[1-[2-[2-фтор-4-[3-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]пропокси]фенил]ацетил]азетидин-3-ил]метиламино]-3,5-дигидроксигептановая кислота



91		2-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]этил-3-фтор-4-[2-оксо-2-[3-[[[рац-(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этил]бензоат
92		2-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]этил-2-[3-фтор-4-[2-оксо-2-[3-[[[рац-(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этил]фенил]ацетат
93		2-[2-фтор-4-[3-[1-[5-(гидрокси)метил]пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]пропоксифенил]-1-[3-[[[2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
94		2-[2,6-дифтор-4-[3-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]пропоксифенил]-1-[3-[[[2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
95		[рац-(1R,2R)-2-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]циклопропил]метил-3-фтор-4-[2-оксо-2-[3-[[[рац-(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этил]бензоат
96		2-[2-фтор-4-[[[1R,2R)-2-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]циклопропил]метоксиметил]фенил]-1-[3-[[[2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
97		2-[2-фтор-4-[2-[рац-(1S,2R)-2-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]циклопропил]этокси]фенил]-1-[3-[[[рац-(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
98		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропоксифенил]-2-фторфенил]-1-[(3S)-3-[[[2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон

		ил]этанон
99		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[(3S)-3-[[2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
100		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[(3R)-3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
101		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[(3R)-3-[[2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
102		(3R)-1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]-N-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]пирролидин-3-карбоксамид
103		(3S)-1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]-N-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]пирролидин-3-карбоксамид
104		2-[4-[2-[7-(5-хлорпиримидин-2-ил)-7-азаспиро[3,5]нонан-2-ил]этоксид]-2-фторфенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
105		2-[4-[3-[7-(5-хлорпиримидин-2-ил)-7-азаспиро[3,5]нонан-2-ил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
106		2-[4-[4-[7-(5-хлорпиримидин-2-ил)-7-азаспиро[3,5]нонан-2-ил]бутоксид]-2-фторфенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон

107		2-[4-[[7-(5-хлорпиримидин-2-ил)-7-азаспиро[3,5]нонан-2-ил]метоксиметил]-2-фторфенил]-1-[3-[[[2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
108		N-[2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]-2-[1-[2-[4-[3-[1-(5-этоксипиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-ил]ацетамид
109		2-[4-[4-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-метил-4-пиперидил]бутокси]-2-фторфенил]-1-[3-[[[2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
110		2-[4-[2-[6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-6-азаспиро[2,5]октан-2-ил]этокси]-2-фторфенил]-1-[3-[[[2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
111		2-[4-[[6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-6-азаспиро[2,5]октан-2-ил]метоксиметил]-2-фторфенил]-1-[3-[[[2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
112		изопропил-4-[3-[3-фтор-4-[2-оксо-2-[3-[[[2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этил]фенокси]пропил]пиперидин-1-карбоксилат
113		2-[4-[3-[(1R,5S)-3-(5-хлорпиримидин-2-ил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-6-ил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-[[[2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
114		2-[4-[3-[1-(5-этоксипиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]-1-[3-[[[2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон

115		2-[4-[2-[7-(5-хлорпиримидин-2-ил)-7-азаспиро[3,5]нонан-2-ил]этокси]-2,6-дифторфенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
116		2-[4-[3-[7-(5-хлорпиримидин-2-ил)-7-азаспиро[3,5]нонан-2-ил]пропокси]-2,6-дифторфенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
117		изопропил-2-[3-[3-фтор-4-[2-оксо-2-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этил]фенокси]пропил]-7-азаспиро[3,5]нонан-7-карбоксилат
118		изопропил-2-[2-[3-фтор-4-[2-оксо-2-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этил]фенокси]этил]-7-азаспиро[3,5]нонан-7-карбоксилат
119		(1-метилциклопропил) 4-[3-[3-фтор-4-[2-оксо-2-[3-[[[рац-(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этил]фенокси]пропил]пиперидин-1-карбоксилат
120		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]циклобутил]метокси]-2-фторфенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
121		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-(метоксиметил)-3-[[[р(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
122		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-[[[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]амино]метил]-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]этанон

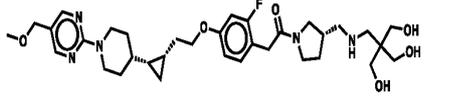
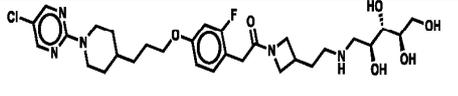
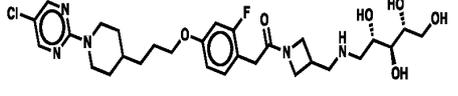
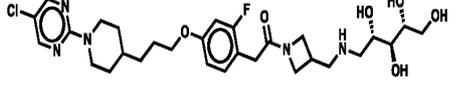
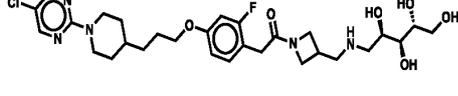
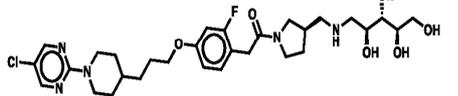
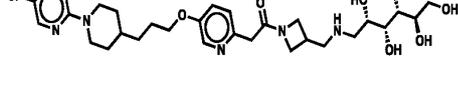
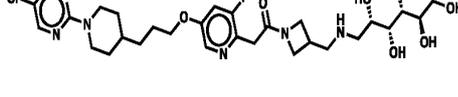
123		2-[4-[2-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]циклобутил]этокси]-2-фторфенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
124		2-[4-[2-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]циклобутил]этокси]-2,6-дифторфенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
125		[3-(трифтометил)оксетан-3-ил] 4-[3-[3-фтор-4-[2-оксо-2-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этил]фенокси]пропил]пиперидин-1-карбоксилат
126		[3-(трифтометил)оксетан-3-ил] 4-[3-[3,5-дифтор-4-[2-оксо-2-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этил]фенокси]пропил]пиперидин-1-карбоксилат
127		(3S)-1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]-N-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]пирролидин-3-карбоксамид
128		(3S)-1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]ацетил]-N-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]пирролидин-3-карбоксамид
129		(3S)-1-[2-[4-[3-[1-(5-этоксипиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]-N-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]пирролидин-3-карбоксамид
130		(3S)-1-[2-[4-[3-[1-(5-этоксипиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]ацетил]-N-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]пирролидин-3-карбоксамид
131		(3S)-1-[2-[2,6-дифтор-4-[3-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]пропокси]фенил]ацетил]-N-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]пирролидин-3-карбоксамид

132		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]-1-[(3S)-3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
133		2-[4-[3-[1-(5-этоксипиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[(3S)-3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
134		2-[4-[3-[1-(5-этоксипиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]-1-[(3S)-3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
135		2-[2,6-дифтор-4-[3-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]пропокси]фенил]-1-[(3S)-3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
136		1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]-3-(метоксиметил)-N-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]пирролидин-3-карбоксамид
137		1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]-N-[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]-3-(метоксиметил)пирролидин-3-карбоксамид
138		2-[4-[2-[7-(5-хлорпиримидин-2-ил)-7-азаспиро[3,5]нонан-3-ил]этоксид]-2-фторфенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
139		2-[4-[2-[7-(5-хлорпиримидин-2-ил)-7-азаспиро[3,5]нонан-3-ил]этоксид]-2,6-дифторфенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон

140		изопропил-3-[2-[3-фтор-4-[2-оксо-2-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этил]фенокси]этил]-7-азаспиро[3,5]нонан-7-карбоксилат
141		изопропил-3-[2-[3,5-дифтор-4-[2-оксо-2-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этил]фенокси]этил]-7-азаспиро[3,5]нонан-7-карбоксилат
142		2-[4-[3-[6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-6-азаспиро[2,5]октан-2-ил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
143		2-[4-[3-[6-(5-хлорпиримидин-2-ил)-6-азаспиро[2,5]октан-2-ил]пропокси]-2,6-дифторфенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
144		2-[4-[3-[7-(5-хлорпиримидин-2-ил)-7-азаспиро[3,5]нонан-3-ил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
145		изопропил-2-[3-[3-фтор-4-[2-оксо-2-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этил]фенокси]пропил]-6-азаспиро[2,5]октан-6-карбоксилат
146		изопропил-2-[3-[3,5-дифтор-4-[2-оксо-2-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этил]фенокси]пропил]-6-азаспиро[2,5]октан-6-карбоксилат
147		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[(3S)-3-[[[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон

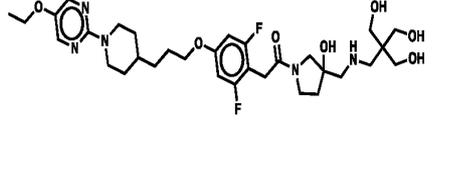
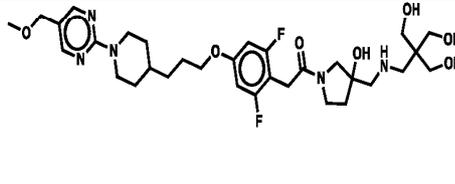
148		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[(3S)-3-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
149		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]-1-[(3S)-3-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
150		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]-1-[(3S)-3-[[[2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
151		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]-1-[(3S)-3-[[[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
152		2-[4-[3-[1-(5-этоксипиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[(3S)-3-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
153		2-[4-[3-[1-(5-этоксипиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[(3S)-3-[[[2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
154		2-[4-[3-[1-(5-этоксипиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[(3S)-3-[[[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
155		2-[4-[3-[1-(5-этоксипиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]-1-[(3S)-3-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон

156		2-[4-[3-[1-(5-этоксипиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропоксид]-2,6-дифторфенил]-1-[(3S)-3-[[[2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
157		2-[4-[3-[1-(5-этоксипиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропоксид]-2,6-дифторфенил]-1-[(3S)-3-[[[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
158		2-[2,6-дифтор-4-[3-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]пропоксид]фенил]-1-[(3S)-3-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
159		2-[2,6-дифтор-4-[3-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]пропоксид]фенил]-1-[(3S)-3-[[[2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
160		2-[2,6-дифтор-4-[3-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]пропоксид]фенил]-1-[(3S)-3-[[[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
161		2-[2-фтор-4-[2-[(1S,2R)-2-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]циклопропил]этокси]фенил]-1-[(3S)-3-[[[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
162		2-[2-фтор-4-[2-[(1S,2R)-2-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]циклопропил]этокси]фенил]-1-[(3S)-3-[[[2,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон

163		2-[2-фтор-4-[2-[(1S,2R)-2-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]циклопропил]этокси]фенил]-1-[(3S)-3-[[[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
164		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-[2-[[[2S,3S,4R)-2,3,4,5-тетрагидрокси-пентил]амино]этил]азетидин-1-ил]этанон
165		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-[[[2S,3S,4R)-2,3,4,5-тетрагидрокси-пентил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
166		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-[[[2S,3R,4R)-2,3,4,5-тетрагидрокси-пентил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
167		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-[[[2R,3S,4R)-2,3,4,5-тетрагидрокси-пентил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
168		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[(3R)-3-[[[2S,3S,4R)-2,3,4,5-тетрагидрокси-пентил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
169		2-[5-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-пиридил]-1-[3-[[[2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидрокси-гексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
170		2-[5-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-3-фтор-2-пиридил]-1-[3-[[[2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидрокси-гексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон

171		2-[[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-карбонил]амино]этансульфоная кислота
172		3-[[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-карбонил]амино]пропан-1-сульфоная кислота
173		4-[[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-карбонил]амино]бутан-1-сульфоная кислота
174		5-[[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-карбонил]амино]пентане-1-сульфоная кислота
175		6-[[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-карбонил]амино]гексан-1-сульфоная кислота
176		2-[[2-[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-ил]ацетил]амино]этансульфоная кислота
177		3-[[2-[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-ил]ацетил]амино]пропан-1-сульфоная кислота
178		4-[[2-[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-ил]ацетил]амино]бутан-1-сульфоная кислота
179		2-[6-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-3-пиридил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
180		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-гидрокси-3-[[[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]амино]метил]пирроли

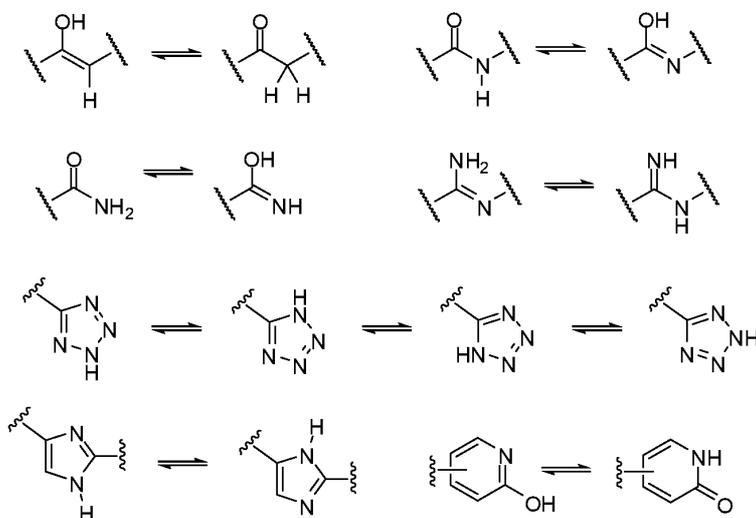
		дин-1-ил]этанон
181		1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокс]-2-фторфенил]ацетил]-3-гидрокси-N-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]пирролидин-3-карбоксамид
182		1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокс]-2-фторфенил]ацетил]-3-гидрокси-N-[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]пирролидин-3-карбоксамид
183		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокс]-2-фторфенил]-1-[4-гидрокси-4-[[[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]амино]метил]-1-пиперидил]этанон
184		2-[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокс]-2-фторфенил]ацетил]-3-гидрокси-азетидин-3-ил]-N-[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]ацетамид
185		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокс]-2-фторфенил]-1-[3-гидрокси-3-[[[(2S,3S,4R)-2,3,4,5-тетрагидрокси-пентил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон
186		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокс]-2-фторфенил]-1-[3-гидрокси-3-[[[(2S,3S,4R)-2,3,4,5-тетрагидрокси-пентил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
187		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокс]-2-фторфенил]-1-[4-гидрокси-4-[[[(2S,3S,4R)-2,3,4,5-тетрагидрокси-пентил]амино]метил]-1-пиперидил]этанон
188		2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокс]-2,6-дифторфенил]-1-[3-гидрокси-3-[[[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон

189		2-[4-[3-[1-(5-этоксипиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]-1-[3-гидрокси-3-[[[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон
190		2-[2,6-дифтор-4-[3-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]пропокси]фенил]-1-[3-гидрокси-3-[[[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон

Дополнительные формы соединений.

Кроме того, согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, существуют как геометрические изомеры. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, содержат одну или несколько двойных связей. Соединения, которые описаны в настоящем документе, представляют собой все цис-, транс-, син-, анти, E- и Z-изомеры, а также соответствующие смеси. В некоторых ситуациях соединения существуют как таутомеры.

Термин "таутомер" означает молекулу, в котором оказывается возможным переход протона от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Согласно определенным вариантам осуществления соединения, которые представлены в настоящем документе, существуют как таутомеры. В обстоятельствах, в которых таутомеризация является возможной, таутомеры будут существовать в химическом равновесии. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, в том числе от агрегатного состояния, температуры, растворителя и значения pH. Некоторые примеры таутомерного равновесия представляют собой



В некоторых ситуациях соединения, которые описаны в настоящем документе, содержат один или несколько хиральных центров, и каждый центр существует в R-конфигурации или S-конфигурации. Соединения, которые описаны в настоящем документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также соответствующие смеси. Согласно дополнительным вариантам осуществления соединений и способов, которые представлены в настоящем документе, смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, которые образуются в результате одной и той же стадии получения, сочетания или взаимного превращения, являются пригодными для применения в приложениях, которые описаны в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, получают как оптически чистые энантиомеры посредством хирального хроматографического разделения рацемической смеси. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, получают как соответствующие индивидуальные стереоизомеры посредством реакции соединения в форме рацемической смеси с оптически активным разделяющим веществом с образованием пары диастереоизомерных соединений, разделения диастереомеров и выделения оптически чистых энантиомеров. Согласно некоторым вариантам осуществления оказываются предпочтительными диссоциирующие комплексы (например, кристаллические диастереомерные соли). Согласно некоторым вариантам осуществления диастереомеры имеют различные физические свой-

ства (например, температуры плавления, температуры кипения, растворимости, реакционные способности и т.д.), и их разделяют, используя преимущество указанных различий. Согласно некоторым вариантам осуществления диастереомеры разделяют посредством хиральной хроматографии или предпочтительно с применением технологий разделения/разрешения на основе различий в растворимости. Согласно некоторым вариантам осуществления оптически чистый энантиомер затем выделяют вместе с разделяющим веществом с применением любых практических средств, которые не приводят к рацемизации.

Термин "позиционные изомеры" означает структурные изомеры по отношению к центральному кольцу, такие как орто-, мета- и пара-изомеры по отношению к бензольному кольцу.

В способах и композициях, которые описаны в настоящем документе, предусмотрено применение N-оксидов (если они являются подходящими), кристаллических форм (также известных как полиморфные модификации) или фармацевтически приемлемых солей соединений, которые описаны в настоящем документе, а также активных метаболитов указанных соединений, проявляющих активность такого же типа.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" распространяется на соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Предусмотрено, что фармацевтически приемлемые соли любого из соединений, которые описаны в настоящем документе, представляют собой любые и все фармацевтически подходящие солевые формы.

Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли соединений, которые описаны в настоящем документе, представляют собой фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания.

Термин "фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" означает такие соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются нежелательными в биологическом или ином отношении, которые образуются с участием неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфористая кислота и т.д. Кроме того, могут присутствовать соли, которые образованы с участием органических кислот, таких как алифатические монокарбоновые и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, алкандикарбоновые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т.д., и могут присутствовать, например, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, и т.д. Таким образом, примерные соли представляют собой сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малеаты, тартраты, метансульфонаты и т.д. Кроме того, предусмотрены соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, S.M. Verge и др., "Фармацевтические соли", *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)). Соли присоединения кислоты к основным соединениям получают посредством введения в контакт свободной основной формы и достаточного количества желательной кислоты с получением соли.

Термин "фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" означает такие соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются нежелательными в биологическом или ином отношении. Указанные соли получают посредством присоединения неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемые соли присоединения основания образованы металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, производимые из неорганических оснований, представляют собой, но не ограничиваются этим, соли натрия, калий, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.д. Соли, производимые из органических оснований, представляют собой, но не ограничиваются этим, соли, которые образуют первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, N,N-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, гидрабаин, холин, бетаин, этилендиамин, этилендианилин, N-метилглюкамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы и т.д. См. указанную выше работу Verge.

Термин "пролекарственный препарат" используется для обозначения соединения, которое согласно некоторым вариантам осуществления превращается в физиологических условиях или посредством сольволиз в активное соединение, описанное в настоящем документе. Таким образом, термином "пролекарственный препарат" обозначен предшественник активного соединения, который является фармацевтически

приемлемым. Как правило, пролекарственный препарат является неактивным при введении субъекту, но превращается в условиях организма в активное соединение, например, посредством гидролиза. Пролекарственное соединение часто предоставляет преимущества растворимости, тканевой совместимости или замедленного высвобождения в организме млекопитающего (см., например, Н. Bundgard, "Разработка пролекарственных препаратов", издательство Elsevier, Амстердам, 1985 г., с. 7-9, 21-24).

Обсуждение пролекарственных препаратов представлено в работе Т. Higuchi и др., "Пролекарственные препараты как новые системы доставки", серия симпозиума Американского химического общества, том 14, и "Биообратимые носители в разработке лекарственных средств", ред. Edward B. Roche, Американская фармацевтическая ассоциация и издательство Pergamon Press, 1987 г.

Термин "пролекарственный препарат" также использован для обозначения любых ковалентно связанных носителей, которые высвобождают активное соединение в условиях организма, когда такой пролекарственный препарат вводится млекопитающему в качестве субъекта. Пролекарственные препараты активного соединения, которое описано в настоящем документе, получают посредством модификации функциональных групп, присутствующих в активном соединении, таким образом, чтобы модификации превращались, в процессе рутинной манипуляции или в условиях организма, в исходное активное соединение. Пролекарственные препараты представляют собой соединения, в которых гидроксильная, аминная, карбоксильная или меркаптановая группа связана с какой-либо группой, таким образом, что когда пролекарственный препарат активного соединения вводят млекопитающему в качестве субъекта, происходит разложение, и образуется свободная гидроксильная, аминная, карбоксильная или меркаптановая группа, соответственно. Примерные пролекарственные препараты представляют собой, но не ограничиваются этим, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовых или аминных функциональных групп в активных соединениях и т.д.

Термин "фармацевтически приемлемый сольват" означает композиционный материал, который представляет собой в форме присоединения растворителя. Согласно некоторым вариантам осуществления сольваты содержат растворитель в стехиометрических или нестехиометрических количествах и образуются в течение процесса получения с применением фармацевтически приемлемых растворителей, таких как вода, этанол и т.д. "Гидраты" образуются, когда растворитель представляет собой воду, или "алкоголяты" образуются, когда растворитель представляет собой спирт. Сольваты соединений, которые описаны в настоящем документе, традиционно получают или образуются в течение процессов, описанных в настоящем документе. Соединения, которые описаны в настоящем документе, необязательно существуют в несольватированных, а также сольватированных формах.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, находят применение в обогащенных различными изотопами формах, имеющих, например, повышенное содержание  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  и/или  $^{15}\text{C}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления соединения является дейтерированным по меньшей мере в одном положении. Такие дейтерированные формы могут быть получены с применением процедуры, описанной в патентах США № 5846514 и 6334997. Как описано в патентах США № 5846514 и 6334997, дейтерирование может повышать метаболическую устойчивость и/или эффективность, увеличивая, таким образом, продолжительность действия лекарственных средств.

Если не указано иное условие, структуры, которые представлены в настоящем документе, предусмотрены для распространения на соединения, которые различаются только присутствием одного или нескольких атомов с изотопным обогащением. Например, соединения, имеющие представленные структуры, за исключением замещения водорода дейтерием или тритием или замещения углерода с обогащением изотопами  $^{13}\text{C}$  или  $^{14}\text{C}$  находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению необязательно содержат в неестественных пропорциях атомные изотопы в положениях одного или нескольких атомов, которые составляют такие соединения. Например, соединения могут быть мечеными с применением изотопов, таких как, например, дейтерий ( $^2\text{H}$ ), тритий ( $^3\text{H}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ) или углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Предусмотрено изотопное замещение с применением всех следующих изотопов:  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{C}$ ,  $^{12}\text{N}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{16}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{14}\text{F}$ ,  $^{15}\text{F}$ ,  $^{16}\text{F}$ ,  $^{17}\text{F}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ,  $^{79}\text{Br}$ ,  $^{81}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ . Все изотопные вариации соединений согласно настоящему изобретению, в том числе радиоактивные или нерадиоактивные, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, содержат замещения некоторых или всех атомов  $^1\text{H}$  атомами  $^2\text{H}$ . В технике известны способы синтеза содержащих дейтерий соединений. Согласно некоторым вариантам осуществления замещенные соединения, содержащие дейтерий, могут быть синтезированы с применением разнообразных способов, такой как способы, описанные в следующих работах: Dennis C. Dean (редактор), "Современные успехи в синтезе и применении меченых радиоактивными изотопами соединений для открытия и разработки лекарственных средств" [Curr. Pharm. Des., 2000, 6(10)], 2000, 110 с.; W. George, Rajender S. Varma, "Синтез меченых радиоактивными изотопами соединений через металлоорганические промежуточные соединения, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; и Anthony E. Evans, "Синтез меченых радиоактивными изотопами соединений", J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, могут быть помечены другими способами, в том числе, но не ограничиваясь этим, с применением хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных индикаторов или хемилюминесцентных индикаторов.

Согласно определенным вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, или соответствующие фармацевтически приемлемые соли, сольваты, стереоизомеры или пролекарственные препараты, которые описаны в настоящем документе, являются практически чистыми в том смысле, что они содержат менее чем приблизительно 5%, или менее чем приблизительно 1%, или менее чем приблизительно 0,1% других органических низкомолекулярных соединений, таких как примесные промежуточные соединения или побочные продукты, которые получают, например, с применением способов одностадийного или многостадийного синтеза.

Получение соединений.

Соединения, которые описаны в настоящем документе, могут быть синтезированы с применением стандартных технологий синтеза или с применением известных в технике способов в комбинации со способами, описанными в настоящем документе.

Если не указано иное условие, находят применение традиционные методы масс-спектрометрии, ЯМР, ВЭЖХ, белковой химии, биохимии, технологии рекомбинантных ДНК и фармакологии.

Соединения получают с применением стандартных технологий органической химии, таких как технологии, описанные, например, в работе March, "Современная органическая химия", шестое издание, издательство John Wiley & Sons, Inc. Для способов синтеза, которые описаны в настоящем документе, могут быть использованы альтернативные условия реакций, в том числе с изменением растворителя, температуры реакции, продолжительности реакции, а также различных химических реагентов и других условий реакции.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, получены таким образом, как описано в примерах.

Фармацевтические композиции.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, в которой содержится агонист GPR119, описанный в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно некоторым вариантам осуществления с агонистом GPR119 объединен фармацевтически подходящий (или приемлемый) носитель (также упоминаемый в настоящем документе как фармацевтически подходящее (или приемлемое) вспомогательное вещество, физиологически подходящее (или приемлемое) вспомогательное вещество, или физиологически подходящий (или приемлемый) носитель), выбранный на основании заданного пути введения, представляющего собой, например, пероральное введение, и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в работе Remington, "Фармацевтическая наука и практика", под ред. Gennago, 21 издание, издательство Mack Pub. Co., Истон (штат Пенсильвания, США), 2005 г.

Соответственно согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват, а также фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые находят применение в фармацевтических композициях, представляют собой вода, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.д.), а также их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и предназначенные для инъекции органические сложные эфиры, такие как этилолеат и циклодекстрины. Соответствующая сыпучесть поддерживается, например, посредством применения покровных материалов, таких как лецитин, посредством поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий, а также посредством применения поверхностно-активных веществ.

Комбинированная терапия.

Согласно определенным вариантам осуществления оказывается необходимым введение по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера, или пролекарственного препарата в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами. Согласно некоторым вариантам осуществления в комбинации с соединением, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером, или пролекарственным препаратом, вводится агонист TGR5, агонист GPR40, антагонист SSTR5, обратный агонист SSTR5, агонист CCK1, ингибитор PDE4, ингибитор DPP-4, агонист рецептора GLP-1, метформин или их комбинация. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько противодиабетических средств. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько средств против ожирения. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько средств для лечения нарушений питания.

Примеры агониста TGR5, предназначенного для применения в комбинации с соединением, которое

описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером, или пролекарственным препаратом, представляют собой следующие вещества:

INT-777, XL-475, SRX-1374, RDX-8940, RDX-98940, SB-756050,

а также вещества, которые описаны в следующих патентных заявках:

WO-2008091540, WO-2010059853, WO-2011071565, WO-2018005801, WO-2010014739,  
 WO-2018005794, WO-2016054208, WO-2015160772, WO-2013096771, WO-2008067222, WO-2008067219,  
 WO-2009026241, WO-2010016846, WO-2012082947, WO-2012149236, WO-2008097976, WO-2016205475,  
 WO-2015183794, WO-2013054338, WO-2010059859, WO-2010014836, WO-2016086115, WO-2017147159,  
 WO-2017147174, WO-2017106818, WO-2016161003, WO-2014100025, WO-2014100021, WO-2016073767,  
 WO-2016130809, WO-2018226724, WO-2018237350, WO-2010093845, WO-2017147137, WO-2015181275,  
 WO-2017027396, WO-2018222701, WO-2018064441, WO-2017053826, WO-2014066819, WO-2017079062,  
 WO-2014200349, WO-2017180577, WO-2014085474.

Примеры агониста GPR40, предназначенного для применения в комбинации с соединением, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером, или пролекарственным препаратом, представляют собой следующие вещества: фазиглифам,

MR-1704, SCO-267, SHR-0534, HXP-0057-SS, LY-2922470, P-11187, JTT-851, ASP-4178, AMG-837,

ID-11014A, HD-C715, CNX-011-67, JNJ-076, TU-5113, HD-6277, MK-8666, LY-2881835, CPL-207-280,

ZYDG-2,

а также вещества, которые описаны в следующих патентных заявках:

US-07750048, WO-2005051890,  
 WO-2005095338, WO-2006011615, WO-2006083612, WO-2006083781, WO-2007088857,  
 WO-2007123225, WO-2007136572, WO-2008054674, WO-2008054675, WO-2008063768, WO-2009039942,  
 WO-2009039943, WO-2009054390, WO-2009054423, WO-2009054468, WO-2009054479, WO-2009058237,  
 WO-2010085522, WO-2010085525, WO-2010085528, WO-2010091176, WO-2010123016, WO-2010123017,  
 WO-2010143733, WO-2011046851, WO-2011052756, WO-2011066183, WO-2011078371, WO-2011161030,  
 WO-2012004269, WO-2012004270, WO-2012010413, WO-2012011125, WO-2012046869, WO-2012072691,  
 WO-2012111849, WO-2012147518, WO-2013025424, WO-2013057743, WO-2013104257, WO-2013122028,  
 WO-2013122029, WO-2013128378, WO-2013144097, WO-2013154163, WO-2013164292, WO-2013178575,  
 WO-2014019186, WO-2014073904, WO-2014082918, WO-2014086712, WO-2014122067, WO-2014130608,  
 WO-2014146604, WO-2014169817, WO-2014170842, WO-2014187343, WO-2015000412, WO-2015010655,  
 WO-2015020184, WO-2015024448, WO-2015024526, WO-2015028960, WO-2015032328, WO-2015044073,  
 WO-2015051496, WO-2015062486, WO-2015073342, WO-2015078802, WO-2015084692, WO-2015088868,  
 WO-2015089809, WO-2015097713, WO-2015105779, WO-2015105786, WO-2015119899, WO-2015176267,  
 WO-201600771, WO-2016019587, WO-2016022446, WO-2016022448, WO-2016022742, WO-2016032120,  
 WO-2016057731, WO-2017025368, WO-2017027309, WO-2017027310, WO-2017027312, WO-2017042121,  
 WO-2017172505, WO-2017180571, WO-2018077699, WO-2018081047, WO-2018095877, WO-2018106518,  
 WO-2018111012, WO-2018118670, WO-2018138026, WO-2018138027, WO-2018138028, WO-2018138029,  
 WO-2018138030, WO-2018146008, WO-2018172727, WO-2018181847, WO-2018182050, WO-2018219204,  
 WO-2019099315 и WO-2019134984.

Примеры антагониста SSTR5 или обратного агониста, предназначенного для применения в комбинации с соединением, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером, или пролекарственным препаратом, представляют собой вещества, которые описаны в следующих патентных заявках: WO 03104816, WO 2009050309, WO 2015052910, WO 2011146324, WO 2006128803, WO 2010056717, WO 2012024183 и WO 2016205032.

Примеры агониста CCK1, предназначенного для применения в комбинации с соединением, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером, или пролекарственным препаратом, представляют собой следующие вещества: A-70874, A-71378, A-71623, A-74498, CE-326597, GI-248573, GSKI-181771X, NN-9056, PD-149164, PD-134308, PD-135158, PD-170292, PF-04756956, SR-146131, SSR-125180, а также вещества, которые описаны в следующих па-

тентных заявках:

EP-00697403, US-20060177438, WO-2000068209, WO-2000177108, WO-2000234743,

WO-2000244150, WO-2009119733, WO-2009314066, WO-2009316982, WO-2009424151, WO-2009528391, WO-2009528399, WO-2009528419, WO-2009611691, WO-2009611940, WO-2009851686, WO-2009915525, WO-2005035793, WO-2005116034, WO-2007120655, WO-2007120688, WO-2008091631, WO-2010067233, WO-2012070554 и WO-2017005765.

Примеры ингибитора PDE4, предназначенного для применения в комбинации с соединением, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером, или пролекарственным препаратом, представляют собой следующие вещества: апремиласт, циломиласт, кризаборол, диазепам, лютеолин, пикламиласт и рофлумиласт.

Примеры ингибитора DPP-4, предназначенного для применения в комбинации с соединением, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером, или пролекарственным препаратом, представляют собой следующие вещества: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, гемиглиптин, тенелиглиптин, алоглиптин, трелаглиптин, омариглиптин, эвоглиптин, гозоглиптин и дуоглиптин.

Примеры агониста рецептора GLP-1, предназначенного для применения в комбинации с соединением, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером, или пролекарственным препаратом, представляют собой следующие вещества: альбиглутид, дулаглутид, эксенатид, эксенатид с пролонгированным высвобождением, лираглутид, ликсисенатид и семаглутид.

Примеры противодиабетического средства, предназначенного для применения в комбинации с соединением, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером, или пролекарственным препаратом, представляют собой следующие вещества: агонисты рецептора GLP-1, такие как эксенатид, лираглутид, таспоглутид, ликсисенатид, альбиглутид, дулаглутид, семаглутид, OWL833 и ORMD 0901; ингибиторы SGLT2, такие как дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, ипраглифлозин, лузеоглифлозин, ремоглифлозин, серглифлозин, сотаглифлозин и тофоглифлозин; бигуиниды, такие как метформин; инсулин и аналоги инсулина.

Примеры средства против ожирения, предназначенного для применения в комбинации с соединением, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером, или пролекарственным препаратом, представляют собой следующие вещества: агонисты рецептора GLP-1, такие как лираглутид, семаглутид; ингибиторы SGLT1/2, такие как LIK066, прамлинтид и другие аналоги амилина, такие как AM-833, AC2307 и BI 473494; аналоги PYY, такие как NN-9747, NN-9748, AC-162352, AC-163954, GT-001, GT-002, GT-003 и RHS-08; агонисты рецепторов GIP, такие как APD-668 и APD-597; коагонисты GLP-1/GIP, такие как тирзепатид (LY329176), BHM-089, LBT-6030, CT-868, SCO-094, NNC-0090-2746, RG-7685, NN-9709, и SAR-438335; коагонист GLP-1/глюкагона, такой как котадутид (MEDI0382), BI 456906, TT-401, G-49, H&D-001A, ZP-2929 и HM-12525A; тройной агонист GLP-1/GIP/глюкагона, такой как SAR-441255, HM-15211 и NN-9423; коагонисты GLP-1/секретина, такие как GUB06-046; аналоги лептина, такие как метрелептин; модуляторы GDF15, такие как вещества, описанные в патентных заявках WO 2012138919, WO 2015017710, WO 2015198199, WO 2017147742 и WO 2018071493; модуляторы рецепторов FGF21, такие как NN9499, NGM386, NGM313, BFKB8488A (RG7992), AKR-001, LLF-580, CVX-343, LY-2405319, BIO89-100 и BMS-986036; агонисты MC4, такие как сетмеланотид; ингибиторы MetAP2, такие как ZGN-1061; модуляторы рецепторов грелина, такие как HM04 и AZP-531; ингибиторы грелин-О-ацилтрансферазы, такие как T-3525770 (RM-852) и GLWL-01; и аналоги окситоцина, такие как карбетоцин.

Примеры средства против нарушений питания, предназначенного для применения в комбинации с соединением, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, стереоизомером, или пролекарственным препаратом, представляют собой следующие

вещества: агонисты рецепторов GLP-2, такие как тедаглутид, глепаглутид (ZP1848), элзиглутид (ZP1846), апраглутид (FE 203799), HM-15912, NB-1002, GX-G8, PE-0503, SAN-134, а также вещества, которые описаны в следующих патентных заявках: WO 2011050174, WO 2012028602, WO 2013164484, WO 2019040399, WO 2018142363, WO 2019090209, WO 2006117565, WO 2019086559, WO 2017002786, WO 2010042145, WO 2008056155, WO 2007067828, WO 2018229252, WO 2013040093, WO 2002066511, WO 2005067368, WO 2009739031, WO 2009632414 и WO2008028117; и коагонисты рецепторов GLP-1/GLP-2, такие как ZP-GG-72, а также вещества, которые описаны в следующих патентных заявках: WO 2018104561, WO 2018104558, WO 2018103868, WO 2018104560, WO 2018104559, WO 2018009778, WO 2016066818 и WO 2014096440.

Согласно одному варианту осуществления терапевтическая эффективность одного из соединений, которые описаны в настоящем документе, усиливается посредством введения вспомогательного лекарственного средства, таким образом, что само вспомогательное лекарственное средство производит минимальный терапевтический эффект, но при его комбинировании с другим лекарственным средством уси-

ливается суммарный терапевтический эффект для пациента. В качестве альтернативы, согласно некоторым вариантам осуществления эффект, который испытывает пациент, усиливается посредством введения одного из соединений, которые описаны в настоящем документе, с другим веществом, для которого также предусмотрен терапевтический режим, что также производит терапевтический эффект.

Согласно одному конкретному варианту осуществления соединение, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат, вводится совместно с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, причем соединение описанный в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер, или пролекарственный препарат, а также одно или несколько дополнительных терапевтическими средств модулируют различные аспекты заболевания, расстройства или состояния, которое подлежит лечению, и в результате этого обеспечивается более значительный суммарный эффект, чем в результате индивидуального введения любого терапевтического средства. Согласно некоторым вариантам осуществления в качестве одного или нескольких дополнительных терапевтических средств присутствует агонист TGR5, агонист GPR40, антагонист SSTR5, обратный агонист SSTR5, агонист CCK1, ингибитор PDE4, ингибитор DPP-4, агонист рецептора GLP-1, метформин или их комбинация. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой противодиабетическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство против ожирения. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство для лечения нарушений питания.

В случаях комбинированной терапии множество терапевтических средств (причем одно из них представляет собой одно из соединений, которые описаны в настоящем документе) вводятся в любой последовательности или даже одновременно. Если введение осуществляется одновременно, исключительно в качестве примера, множество терапевтических средств присутствует в составе единой унифицированной лекарственной форме или в составе множества лекарственных форм (например, в форме единой пилюли или в форме двух отдельных пилюль).

Соединения, которые описаны в настоящем документе, или соответствующие фармацевтически приемлемые соли, сольваты, стереоизомеры, или пролекарственные препараты, а также препараты для комбинированной терапии вводятся до, в течение или после возникновения заболевания или состояния, и время введения композиции, содержащей соединение, может варьироваться. Таким образом, согласно одному варианту осуществления соединения, которые описаны в настоящем документе, находят применение в профилактике и вводятся непрерывно субъектам, которые проявляют склонность к развитию состояний или заболеваний, в целях предотвращения возникновения заболевания или состояния. Согласно другому варианту осуществления соединения и композиции вводятся субъекту в течение или в минимально возможное время после возникновения симптомов. Согласно конкретным вариантам осуществления, соединение, которое описано в настоящем документе, вводится в минимально возможный в практическом отношении срок после того, как возникновение заболевания или состояния обнаружено или предположено, и в течение периода времени, необходимого для лечения заболевания.

Согласно некоторым вариантам осуществления с соединением, которое описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью применяются в комбинации противовоспалительное средство, противораковое средство, иммуносупрессивное средство, стероид, нестероидное противовоспалительное средство, антигистамин, анальгетик, блокирующее гормоны терапевтическое средство, лучевая терапия, моноклональные антитела или их комбинации.

### Примеры

Список сокращений.

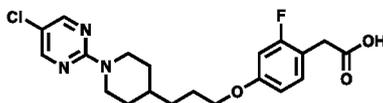
При использовании выше и во всем тексте описания настоящего изобретения представленные ниже сокращения, если не указано иное условие, необходимо понимать как имеющие следующие значения:

ACN или MeCN - ацетонитрил;  
 AIBN - азобисизобутиронитрил;  
 BPO - бензоилпероксид;  
 Boc или BOC - трет-бутилоксикарбонил;  
 Bn - бензил;  
 BnBr - бензилбромид;  
 DCC - N,N'-дициклогексилкарбодиимид;  
 DCM - дихлорметан (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  
 DIAD - диизопропилазодикарбоксилат;  
 DIPEA или DIEA - диизопропилэтиламин;  
 DMAP - 4-диметиламинопиридин;  
 DMF - диметилформамид;  
 DMSO - диметилсульфоксид;  
 EDCI - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид;  
 экв. - эквивалент(ы);

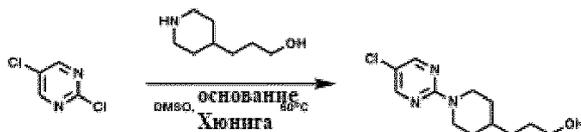
Et - этил;  
 EtOH - этанол;  
 EtOAc - этилацетат;  
 FA - муравьиная кислота  
 ч - час(ы);  
 НАТУ - гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-в]пиридиния-3-оксид;  
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;  
 i-PrOH - изопропанол;  
 ЖХ-МС - жидкостная хроматография в комбинации с масс-спектрометрией;  
 Me - метил;  
 MeOH - метанол;  
 МС - масс-спектрометрия;  
 Ms - метансульфонил (мезил);  
 MsCl - метансульфонилхлорид (мезилхлорид);  
 NBS - N-бромсукцинимид;  
 NMR - ядерный магнитный резонанс;  
 к. т. - комнатная температура;  
 TEA - триэтиламин;  
 Tf - трифторметилсульфонил (трифлил);  
 TFA - трифторуксусная кислота;  
 THF - тетрагидрофуран;  
 ТСХ - тонкослойная хроматография;  
 Tol или tol - толуол;  
 tR - продолжительность удерживания.  
 I. Химический синтез.

Если не указано иное условие, были использованы реагенты и растворители в таком состоянии, в котором они были получены от товарных поставщиков. Безводные растворители и высушенные в печи стеклянные устройства были использованы для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду. Выходы не были оптимизированы. Продолжительность реакций указана приблизительно и не была оптимизирована. Колоночная хроматография и тонкослойная хроматография (ТСХ) были осуществлены с применением геля диоксида кремния, если не указано иное условие.

Промежуточное соединение 1: 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)уксусная кислота.



Стадия 1: 3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропан-1-ол.

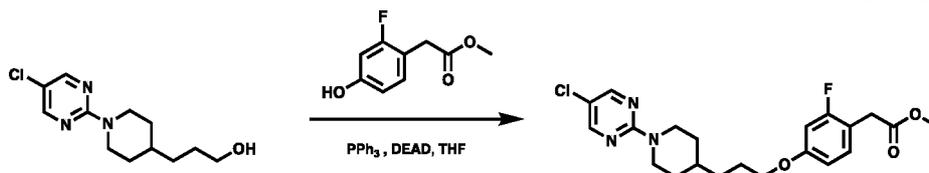


Смесь, содержащую 2,5-дихлорпиримидин (2,5 г, 16,78 ммоль), 3-(пиперидин-4-ил)пропан-1-ол (2,4 г, 16,78 ммоль) и основание Хюнига (5,85 мл, 33,56 ммоль) в DMSO (30 мл), нагревали при температуре 60°C в течение ночи. Смесь охлаждали и выливали в воду (150 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×50 мл); объединенные этилацетатные слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 80g Gold, элюент:градиент 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропан-1-ола (3,56 г, 82%) в форме белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,19 (s, 2H), 4,67 (ddt, J=13,4, 4,3, 1,9 Гц, 2H), 3,65 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,85 (ddd, J=13,3, 12,3, 2,8 Гц, 2H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 3H), 1,53 (th, J=10,7, 3,5 Гц, 1H), 1,36-1,30 (m, 3H), 1,16 (tdd, J=13,3, 11,6, 4,2 Гц, 2H).

ЖХ-МС: tR=0,64, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=256,2.

Стадия 2: метил-2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)ацетат.

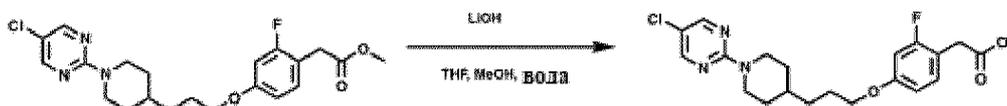


В смесь, содержащую 3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропан-1-ол (1,13 г, 4,4 ммоль) и метил-2-фтор-4-гидроксифенилацетат (814 мг, 4,4 ммоль) и трифенилфосфин (2,5 г связанного с полимером ~3 ммоль/г, 6,6 ммоль) в DCM (20 мл), добавляли DEAD (2,98 мл раствора 40 мас.% в толуоле, 6,6 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, и фильтрат испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 40g Gold, элюент: градиент 0-30% EtOAc в гептане) с получением 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)ацетата (1,14 г, 61%) в форме белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,20 (s, 2H), 7,13 (t,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,66-6,63 (m, 1H), 6,61 (dd,  $J=11,6$ , 2,5 Гц, 1H), 4,68 (dp,  $J=13,2$ , 1,9 Гц, 2H), 3,93 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,61-3,58 (m, 2H), 2,86 (ddd,  $J=13,3$ , 12,3, 2,8 Гц, 2H), 1,86-1,77 (m, 4H), 1,56 (ddd,  $J=11,1$ , 8,5, 4,8 Гц, 1H), 1,42 (dddd,  $J=9,3$ , 7,2, 5,6, 2,5 Гц, 2H), 1,23-1,13 (m, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,59, ИЭР (+)  $m/z$  (M+H) $^+$ =422,2.

Стадия 3: 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)уксусная кислота.

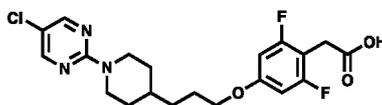


В раствор, содержащий метил-2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетат (1,14 г, 2,7 ммоль) в THF (15 мл) и MeOH (5 мл), добавляли гидроксид лития (5,4 мл 1 М водного раствора, 5,4 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь испаряли для удаления органических растворителей и оставшийся водный раствор разбавляли водой (20 мл) и подкисляли посредством добавления раствора 1 н. HCl и экстрагировали с применением DCM (2×15 мл); объединенные дихлорметановые слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли с получением 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)уксусной кислоты (1,1 г, 99%) в форме белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,20 (s, 2H), 7,13 (t,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,67-6,63 (m, 1H), 6,62 (dd,  $J=11,5$ , 2,5 Гц, 1H), 4,67 (dp,  $J=13,2$ , 1,9 Гц, 2H), 3,93 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 3,63 (d,  $J=1,2$  Гц, 2H), 2,86 (ddd,  $J=13,3$ , 12,3, 2,7 Гц, 2H), 1,86 -1,75 (m, 4H), 1,57 (ddt,  $J=14,7$ , 7,0, 3,7 Гц, 1H), 1,45-1,38 (m, 2H), 1,23-1,12 (m, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,28, ИЭР (+)  $m/z$  (M+H) $^+$ =408,2.

Промежуточное соединение 2: 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2,6-дифторфенил)уксусная кислота.

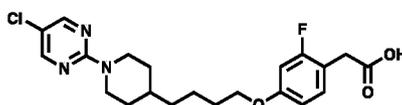


Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 1; заменяли метил-2-фтор-4-гидроксифенилацетат на метил-2-(2,6-дифтор-4-гидроксифенил)ацетат на стадии 2 с получением 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2,6-дифторфенил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,20 (s, 2H), 6,49-6,41 (m, 2H), 4,68 (dp,  $J=13,4$ , 2,0 Гц, 2H), 3,91 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 3,67 (d,  $J=1,3$  Гц, 2H), 2,92-2,81 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 4H), 1,56 (ddt,  $J=14,5$ , 7,0, 3,6 Гц, 1H), 1,46-1,37 (m, 3H), 1,18 (qd,  $J=12,5$ , 4,2 Гц, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,51, ИЭР (+)  $m/z$  (M+H) $^+$ =426,1.

Промежуточное соединение 3: 2-(4-(4-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)бутокси)-2-фторфенил)уксусная кислота.



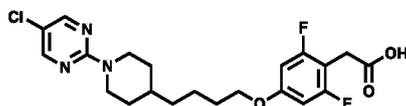
Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 1; заме-

няли 3-(пиперидин-4-ил)пропан-1-ол на 4-(пиперидин-4-ил)бутан-1-ол на стадии 1 с получением 2-(4-(4-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)бутоксид)-2-фторфенил)уксусная кислота.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,36 (s, 2H), 7,14 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,68-6,62 (m, 2H), 4,57 (dt, J=13,8, 3,0 Гц, 2H), 3,93 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,87 (td, J=12,8, 2,7 Гц, 2H), 1,76-1,65 (m, 4H), 1,54 (ddp, J=10,8, 6,8, 3,5 Гц, 1H), 1,48-1,40 (m, 2H), 1,27 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,03 (qd, J=12,6, 4,2 Гц, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,48, ИЭР (+) m/z (M+H) $^+$ =422,2.

Промежуточное соединение 4: 2-(4-(4-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)бутоксид)-2,6-дифторфенил)уксусная кислота.

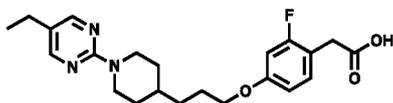


Получали с применением процедур, описанных для получения промежуточного соединения 1; заменяли 3-(пиперидин-4-ил)пропан-1-ол на 4-(пиперидин-4-ил)бутан-1-ол на стадии 1 и метил-2-фтор-4-гидроксиацетат на метил-2-(2,6-дифтор-4-гидроксифенил)ацетат на стадии 2 с получением 2-(4-(4-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)бутоксид)-2,6-дифторфенил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,20 (s, 2H), 6,49-6,41 (m, 2H), 4,65 (dq, J=13,4, 2,3 Гц, 2H), 3,92 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 4H), 1,57-1,44 (m, 3H), 1,35-1,28 (m, 2H), 1,19-1,09 (m, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,49, ИЭР (+) m/z (M+H) $^+$ =440,1.

Промежуточное соединение 5: 2-(4-(3-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)уксусная кислота.

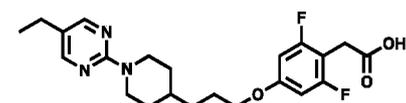


Получали с применением процедур, описанных для получения промежуточного соединения 1; заменяли 2,5-дихлорпиримидин на 2-хлор-5-этилпиримидин на стадии 1 с получением 2-(4-(3-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,20 (s, 2H), 6,49-6,41 (m, 2H), 4,65 (dq, J=13,4, 2,3 Гц, 2H), 3,92 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 4H), 1,57-1,44 (m, 3H), 1,35-1,28 (m, 2H), 1,19-1,09 (m, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,07, ИЭР (+) m/z (M+H) $^+$ =402,3.

Промежуточное соединение 6: 2-(4-(3-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2,6-дифторфенил)уксусная кислота.

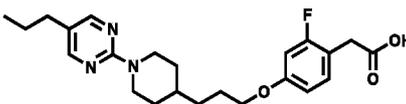


Получали с применением процедур, описанных для получения промежуточного соединения 1; заменяли 2,5-дихлорпиримидин на 2-хлор-5-этилпиримидин на стадии 1 и метил-2-фтор-4-гидроксиацетат на метил-2-(2,6-дифтор-4-гидроксифенил)ацетат на стадии 2 с получением 2-(4-(3-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2,6-дифторфенил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,20 (s, 2H), 6,49-6,41 (m, 2H), 4,65 (dq, J=13,4, 2,3 Гц, 2H), 3,92 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 4H), 1,57-1,44 (m, 3H), 1,35-1,28 (m, 2H), 1,19-1,09 (m, 2H).

ЖХ-МС: tR=0,96, ИЭР (+) m/z (M+H) $^+$ =420,3.

Промежуточное соединение 7: 2-(2-фтор-4-(3-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)уксусная кислота.

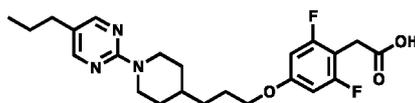


Получали с применением процедур, описанных для получения промежуточного соединения 1; заменяли 2,5-дихлорпиримидин на 2-хлор-5-пропилпиримидин на стадии 1 с получением 2-(2-фтор-4-(3-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,20 (s, 2H), 7,22 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,64 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,58 (dd, J=11,7, 2,5 Гц, 1H), 4,68 (dp, J=13,2, 1,9 Гц, 2H), 4,29-4,21 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,92 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,81 (dd, J=8,5, 5,6 Гц, 1H), 3,73-3,62 (m, 3H), 3,38 (s, 2H), 2,91-2,82 (m, 2H), 2,73 (ddt, J=10,3, 7,9, 4,0 Гц, 1H), 1,86 (dt, J=7,7, 6,3 Гц, 2H), 1,83-1,76 (m, 4H), 1,60-1,53 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 3H), 1,23-1,13 (m, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,26, ИЭР (+) m/z (M+H) $^+$ =416,3.

Промежуточное соединение 8: 2-(2,6-дифтор-4-(3-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)уксусная кислота.

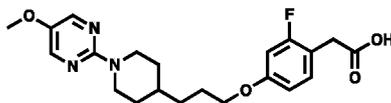


Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 1; заменяли 2,5-дихлорпиримидин на 2-хлор-5-пропилпиримидин на стадии 1 и метил-2-фтор-4-гидроксифенилацетат на метил-2-(2,6-дифтор-4-гидроксифенил)ацетат на стадии 2 с получением 2-(2,6-дифтор-4-(3-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,10 (s, 2H), 6,38 (d,  $J=9,1$  Гц, 2H), 4,61 (dt,  $J=13,4$ , 2,8 Гц, 2H), 3,84 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,32 (t,  $J=7,5$  Гц, 2H), 1,73 (ddd,  $J=10,5$ , 8,3, 4,1 Гц, 4H), 1,49 (h,  $J=7,4$  Гц, 3H), 1,34 (ddt,  $J=12,3$ , 7,0, 3,4 Гц, 2H), 1,13 (qd,  $J=12,5$ , 4,2 Гц, 2H), 0,86 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H).

ЖХ-МС: tR=1,32, ИЭР (+) m/z (M+H) $^+$ =434,3.

Промежуточное соединение 9: 2-(2-фтор-4-(3-(1-(5-метоксипиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)уксусная кислота.

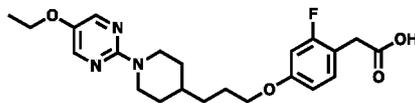


Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 1; заменяли 2,5-дихлорпиримидин на 2-хлор-5-метоксипиримидин на стадии 1 с получением 2-(2-фтор-4-(3-(1-(5-метоксипиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,12 (s, 2H), 7,14 (t,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,65 (dd,  $J=8,5$ , 2,8 Гц, 1H), 6,62 (dd,  $J=11,5$ , 2,5 Гц, 1H), 4,62 (dt,  $J=13,3$ , 2,8 Гц, 2H), 3,93 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,63 (d,  $J=1,1$  Гц, 2H), 2,88 (td,  $J=12,9$ , 2,7 Гц, 2H), 1,84-1,77 (m, 4H), 1,55 (ddp,  $J=11,1$ , 7,1, 3,5 Гц, 1H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,26-1,15 (m, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,95, ИЭР (+) m/z (M+H) $^+$ =404,2.

Промежуточное соединение 10: 2-(4-(3-(1-(5-этоксипиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)уксусная кислота.

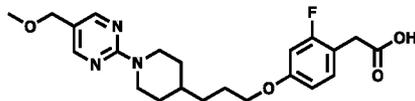


Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 1; заменяли 2,5-дихлор пиримидин на 2-хлор-5-этоксипиримидин на стадии 1 с получением 2-(4-(3-(1-(5-этоксипиримидин-2-ил) пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,09 (s, 2H), 7,14 (t,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,65 (dd,  $J=8,4$ , 2,6 Гц, 1H), 6,62 (dd,  $J=11,5$ , 2,5 Гц, 1H), 4,61 (dt,  $J=12,5$ , 2,8 Гц, 2H), 3,99 (q,  $J=7,0$  Гц, 2H), 3,93 (t,  $J=6,5$  Гц, 2H), 3,63 (d,  $J=1,1$  Гц, 2H), 2,85 (td,  $J=12,8$ , 2,6 Гц, 2H), 1,86-1,76 (m, 4H), 1,54 (dddd,  $J=14,8$ , 10,8, 7,0, 3,6 Гц, 1H), 1,45-1,34 (m, 5H), 1,24-1,16 (m, 2H).

ЖХ-МС: tR=0,96, ИЭР (+) m/z (M+H) $^+$ =418,3.

Промежуточное соединение 11: 2-(2-фтор-4-(3-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)уксусная кислота.



Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 1; заменяли 2,5-дихлорпиримидин на 2-хлор-5-(метоксиметил)пиримидин на стадии 1 с получением 2-(2-фтор-4-(3-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,29 (s, 2H), 7,14 (t,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,67-6,64 (m, 1H), 6,62 (dd,  $J=11,5$ , 2,5 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,78-4,70 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,21 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,93 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 3,63 (d,  $J=1,2$  Гц, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,89 (td,  $J=12,9$ , 2,7 Гц, 2H), 1,86-1,77 (m, 4H), 1,58 (ddt,  $J=11,3$ , 7,8, 4,3 Гц, 1H), 1,45-1,39 (m, 2H), 1,28 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H), 1,18 (qd,  $J=12,3$ , 4,2 Гц, 2H).

ЖХ-МС: tR=0,96, ИЭР (+) m/z (M+H) $^+$ =418,3.

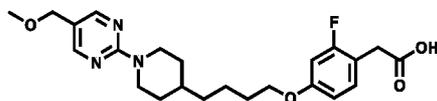
Промежуточное соединение 12: 2-(2,6-дифтор-4-(3-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)уксусная кислота.

Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 1; заменяли 2,5-дихлорпиримидин на 2-хлор-5-(метоксиметил)пиримидин на стадии 1 и метил-2-фтор-4-гидроксифенилацетат на метил-2-(2,6-дифтор-4-гидроксифенил)ацетат на стадии 2 с получением 2-(2,6-дифтор-4-(3-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,28 (s, 2H), 6,49-6,41 (m, 2H), 4,78-4,70 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,91 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,88 (td,  $J=12,9, 2,7$  Гц, 2H), 1,87-1,75 (m, 4H), 1,57 (dtq,  $J=14,7, 7,0, 3,4$  Гц, 1H), 1,45-1,36 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 2H).

ЖХ-МС:  $t\text{R}=0,86$ , ИЭР (+)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+=436,5$ .

Промежуточное соединение 13: 2-(2-фтор-4-(4-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)бутокси)фенил)уксусная кислота.

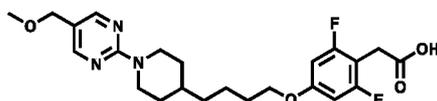


Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 1; заменяли 2,5-дихлорпиримидин на 2-хлор-5-(метоксиметил)пиримидин и 3-(пиперидин-4-ил)пропан-1-ол на 4-(пиперидин-4-ил)бутан-1-ол на стадии 1 с получением 2-(2-фтор-4-(4-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)бутокси)фенил)уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,27 (s, 2H), 7,22 (t,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,68-6,63 (m, 1H), 6,59 (dd,  $J=11,7, 2,5$  Гц, 1H), 4,76-4,69 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,20 (t,  $J=8,5$  Гц, 1H), 4,11-4,03 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 3H), 3,82-3,72 (m, 3H), 3,40 (d,  $J=1,5$  Гц, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,87 (td,  $J=12,9, 2,7$  Гц, 2H), 2,82-2,73 (m, 1H), 1,81-1,74 (m, 4H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,32 (dt,  $J=9,1, 6,8$  Гц, 2H), 1,20-1,12 (m, 2H).

ЖХ-МС:  $t\text{R}=0,86$ , ИЭР (+)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+=432,3$ .

Промежуточное соединение 14: 2-(2,6-дифтор-4-(4-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)бутокси)фенил)уксусная кислота.

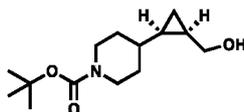


Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 1; заменяли 2,5-дихлорпиримидин на 2-хлор-5-(метоксиметил)пиримидин и 3-(пиперидин-4-ил)пропан-1-ол на 4-(пиперидин-4-ил)бутан-1-ол на стадии 1 и метил-2-фтор-4-гидроксифенилацетат на метил-2-(2,6-дифтор-4-гидроксифенил)ацетат на стадии 2 с получением 2-(2,6-дифтор-4-(4-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)бутокси)фенил)уксусной кислоты.

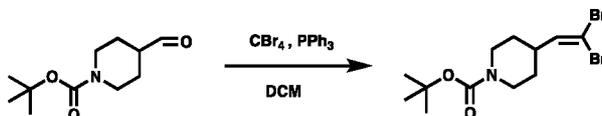
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,27 (s, 2H), 6,44 (d,  $J=9,2$  Гц, 2H), 4,73 (dq,  $J=13,3, 2,2$  Гц, 2H), 4,25 (d,  $J=8,8$  Гц, 3H), 4,08 (dd,  $J=10,0, 8,5$  Гц, 1H), 3,98 (dd,  $J=8,6, 5,2$  Гц, 1H), 3,90 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 3,79 (ddd,  $J=11,5, 7,9, 4,9$  Гц, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,83-2,76 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,57-1,44 (m, 1H), 1,20-1,11 (m, 1H).

ЖХ-МС:  $t\text{R}=0,92$ , ИЭР (+)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+=450,3$

Промежуточное соединение 15: трет-бутил-4-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилат.



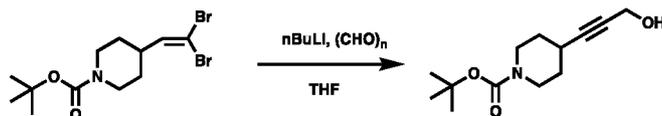
Стадия 1: трет-бутил-4-(2,2-дибромвинил)пиперидин-1-карбоксилат.



Четырехбромистый углерод (11,6 г, 35,1 ммоль) в DCM (150 мл) охлаждали в ванне со льдом, добавляли трифенилфосфин (18,4 г, 70,2 ммоль) и непрерывно перемешивали при температуре 0°C в течение 25 мин, а затем добавляли трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (5 г, 23,4 ммоль) одной порцией. После перемешивания при температуре ванны со льдом в течение 50 мин смесь испаряли до приблизительно 1/3 первоначального объема с получением суспензии. Добавляли циклопентилметилового эфира (150 мл), вызывая дополнительное образование осадка и смесь фильтровали с промыванием дополнительным количеством циклопентилметилового эфира. Фильтрат промывали водой (200 мл), водным раствором 10% бисульфита натрия, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и испаряли. Остаток растирали с раствором 40%  $\text{EtOAc}$  в гептане и фильтровали через прокладку из диоксида кремния, промывали дополнительным количеством раствора 40%  $\text{EtOAc}$  в гептане и фильтрат испаряли с получением трет-бутил-4-(2,2-дибромвинил)пиперидин-1-карбоксилата (7,84 г, 90%) в форме белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  6,23 (d,  $J=8,9$  Гц, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,88-2,65 (m, 2H), 2,44 (tdt,  $J=11,4, 8,9, 3,9$  Гц, 1H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,37-1,27 (m, 2H).

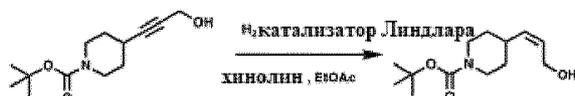
Стадия 2: трет-бутил-4-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.



В раствор, содержащий трет-бутил-4-(2,2-дибромвинил)пиперидин-1-карбоксилат (7,84 г, 21,2 ммоль) в THF (100 мл), и охлаждали при температуре  $-45^{\circ}\text{C}$ , медленно добавляли *n*-бутиллитий (17,4 мл раствора 2,5 М в смеси изомеров гексана, 43,5 ммоль) в течение 10 мин. После завершения добавления смесь перемешивали при температуре  $-45^{\circ}\text{C}$  в течение 45 мин, затем добавляли параформальдегид (1,91 г, 63,6 ммоль) и смесь выдерживали для медленного нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь гасили посредством добавления насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (300 мл); органический слой промывали водой (200 мл), насыщенным водным раствором NaCl (100 мл), высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 80g Gold, элюент: градиент 0-100% EtOAc в гептане (7 объемов колонки)) с получением трет-бутил-4-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (3,77 г, 74%) в форме светло-желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  4,27 (dd,  $J=6,0, 2,0$  Гц, 2H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,14 (ddd,  $J=13,5, 8,8, 3,4$  Гц, 2H), 2,60 (ttq,  $J=8,2, 4,0, 2,0$  Гц, 1H), 1,77 (ddt,  $J=13,7, 6,3, 3,5$  Гц, 2H), 1,56 (dtt,  $J=12,7, 8,6, 3,7$  Гц, 2H), 1,45 (s, 9H).

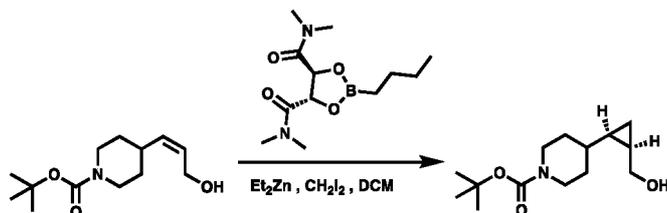
Стадия 3: трет-бутил (Z)-4-(3-гидроксипроп-1-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.



В раствор, содержащий алкин (СМ-781, 6,6 г, 27,6 ммоль) в EtOAc (120 мл), добавляли хинолин (0,55 мл) и катализатор Линдлара (750 мг), и полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 ч. Смесь фильтровали через целит, и фильтрат испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 120g Gold, элюент: градиент 0-100% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил (Z)-4-(3-гидроксипроп-1-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (5 г, 75%) в форме светло-желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  5,58 (dtd,  $J=11,0, 6,8, 1,0$  Гц, 1H), 5,37 (dtd,  $J=11,0, 9,5, 1,4$  Гц, 1H), 4,22 (td,  $J=5,4, 2,7$  Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,73 (d,  $J=13,6$  Гц, 2H), 2,50-2,40 (m, 1H), 1,59-1,55 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,35-1,22 (m, 2H).

Стадия 4: трет-бутил-4-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилат.

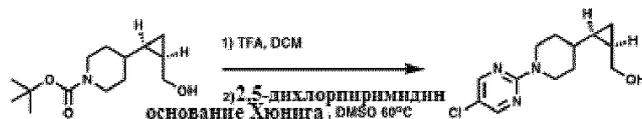


В колбу объемом 100 мл добавляли дихлорметан (20 мл), охлажденный до температуры  $-30^{\circ}\text{C}$ , и диэтилцинк (10,3 мл раствора 1 М в гексане, 10,3 ммоль), затем добавляли 1,2-диметоксиэтан (1,07 мл, 10,3 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 20 мин, затем медленно добавляли диодметан (1,67 мл, 20,7 ммоль) в течение 10 мин, и полученную в результате смесь перемешивали при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 45 мин. В полученную смесь медленно добавляли в течение 45 мин смесь, содержащую трет-бутил (Z)-4-(3-гидроксипроп-1-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1 г, 4,14 ммоль) и (4S,5S)-2-бутил- $\text{N}^4, \text{N}^4, \text{N}^5, \text{N}^5$ -тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-4,5-дикарбоксимид (1,22 мл, 4,97 ммоль) в DCM (12 мл), и полученную в результате смесь выдерживали для нагревания до комнатной температуры в течение ночи. Смесь гасили посредством добавления насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл), а затем смесь декантировали в делительную воронку, и оставшееся твердое вещество обрабатывали DCM (30 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл) и перемешивали до растворения всего твердого вещества, смесь помещали в делительную воронку и органический слой отделяли и высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 24g Gold, элюент: градиент 0-100% EtOAc в гептане) с получением масла, которое частично затвердевало при выдерживании. Смесь обрабатывали гептаном и твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением трет-бутил-4-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата (660 мг, 62%) в форме белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  4,09 (s, 2H), 3,67 (dd,  $J=7,5, 3,7$  Гц, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,84-1,68 (m,

2H), 1,48 (s, 9H), 1,38-1,24 (m, 2H), 1,17 (dddd, J=15,9, 8,5, 7,5, 5,5 Гц, 1H), 0,98 (tdd, J=11,2, 8,2, 4,9 Гц, 1H), 0,77-0,68 (m, 2H), 0,05-0,01 (m, 1H).

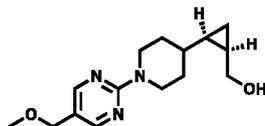
Промежуточное соединение 16: ((1R,2R)-2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)метанол.



В охлаждаемый в ванне со льдом раствор, содержащий трет-бутил-4-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилат (2,5 г, 9,79 ммоль) в DCM (50 мл), медленно добавляли TFA (50 мл) в течение 5 мин и полученную в результате смесь перемешивали при температуре ванны со льдом в течение 1 ч. Смесь испаряли и подвергали азеотропной дистилляции с дополнительным количеством DCM. Остаток переносили в DMSO (50 мл), добавляли основание Хюнига (8,5 мл, 48,9 ммоль) и 2,5-дихлорпиримидин (1,61 г, 10,8 ммоль), и полученную в результате смесь нагревали при температуре 60°C в течение 72 ч. Смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (300 мл), водную фракцию экстрагировали с применением EtOAc (100 мл); объединенные этилацетатные слои промывали водой (200 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (100 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 40g Gold, элюент: градиент 0-100% EtOAc в гептане) с получением ((1R,2R)-2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)метанола (1,5 г, 57%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,20 (s, 2H), 4,66 (dddd, J=16,5, 13,2, 4,7, 2,9, 1,9 Гц, 2H), 3,69 (dd, J=7,4, 3,8 Гц, 2H), 2,85 (ddd, J=13,2, 12,3, 6,1, 2,9 Гц, 2H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,43-1,29 (m, 3H), 1,23-1,14 (m, 1H), 1,14-1,07 (m, 1H), 0,78-0,68 (m, 2H), 0,08-0,03 (m, 1H).

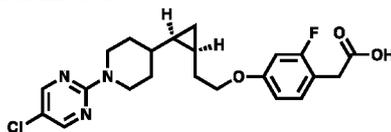
Промежуточное соединение 17: ((1R,2R)-2-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)метанол.



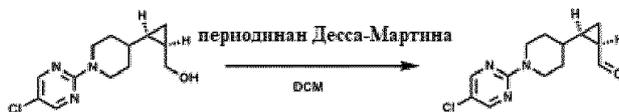
Получали с применением процедур, описанных для получения промежуточного соединения 16; заменяли 2,5-дихлорпиримидин на 2-хлор-5-(метоксиметил)пиримидин с получением ((1R,2R)-2-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)метанола.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,28 (s, 2H), 4,77-4,70 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,68 (d, J=7,6 Гц, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,88-2,84 (m, 2H), 1,84-1,50 (m, 3H), 1,41-1,16 (m, 4H), 0,74-0,71 (m, 2H), 0,07-0,04 (m, 1H).

Промежуточное соединение 18: 2-(4-(2-((1S,2R)-2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)этокси)-2-фторфенил)уксусная кислота.



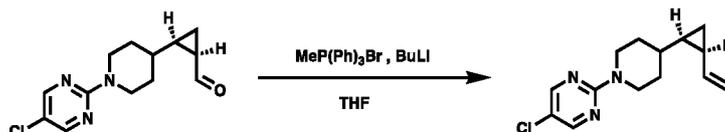
Стадия 1: (1R,2R)-2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропан-1-карбальдегид.



В охлаждаемый в ванне со льдом раствор, содержащий ((1R,2R)-2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)метанол (промежуточное соединение 16, 1,4 г, 5,23 ммоль) в DCM (100 мл), добавляли периодинан Десса-Мартина (2,9 г, 6,8 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при температуре ванны со льдом в течение 1 ч, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 24g Gold, элюент: градиент 0-80% EtOAc в гептане) и продукт перекристаллизовывали из смеси МТБЕ и гептана с получением (1R,2R)-2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропан-1-карбальдегида (510 мг, 36%) в форме белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 9,56 (d, J=4,7 Гц, 1H), 8,20 (s, 2H), 4,76-4,67 (m, 1H), 4,67-4,59 (m, 1H), 2,87 (ddd, J=13,4, 12,2, 2,8 Гц, 1H), 2,78 (ddd, J=13,3, 12,2, 2,9 Гц, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,56 (dtd, J=14,5, 4,6, 2,2 Гц, 1H), 1,49 (tdd, J=11,2, 8,1, 5,5 Гц, 1H), 1,42-1,32 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 3H).

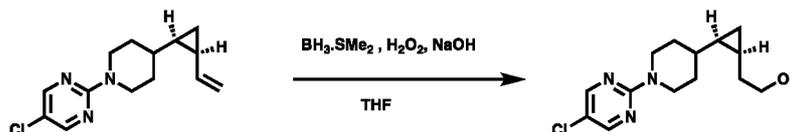
Стадия 2: 5-хлор-2-(4-((1R,2S)-2-винилциклопропил)пиперидин-1-ил)пиримидин.



В раствор, содержащий бромид метилтрифенилфосфония (1,34 г, 3,76 ммоль) в THF (15 мл), охлаждаемый при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$ , добавляли в капельном режиме н-бутиллитий (1,43 мл раствора 2,5 М, 3,57 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 45 мин. В полученную смесь добавляли в капельном режиме раствор, содержащий (1R,2R)-2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропан-1-карбальдегид (500 мг, 1,88 ммоль) в THF (5 мл). После завершения добавления охлаждающую ванну удаляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь гасили посредством добавления насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл) и экстрагировали с применением EtOAc ( $3 \times 15$  мл); объединенные этилацетатные слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 12g Gold, элюент: градиент 0-20% EtOAc в гептане) с получением 5-хлор-2-(4-((1R,2S)-2-винилциклопропил)пиперидин-1-ил)пиримидина (350 мг, 70%) в форме белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,20 (s, 2H), 5,62 (ddd,  $J=17,0, 10,2, 8,8$  Гц, 1H), 5,15 (ddd,  $J=16,9, 2,0, 0,7$  Гц, 1H), 5,01 (ddd,  $J=10,2, 1,9, 0,6$  Гц, 1H), 4,67 (dddd,  $J=13,3, 4,6, 2,9, 1,9$  Гц, 1H), 4,61 (dddd,  $J=13,3, 4,7, 2,9, 1,9$  Гц, 1H), 2,84 (dddd,  $J=23,8, 13,3, 12,2, 2,9$  Гц, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,41-1,23 (m, 2H), 1,17-1,06 (m, 1H), 0,89 (td,  $J=8,3, 4,7$  Гц, 1H), 0,75 (dtd,  $J=10,2, 8,5, 5,9$  Гц, 1H), 0,32 (td,  $J=5,7, 4,7$  Гц, 1H).

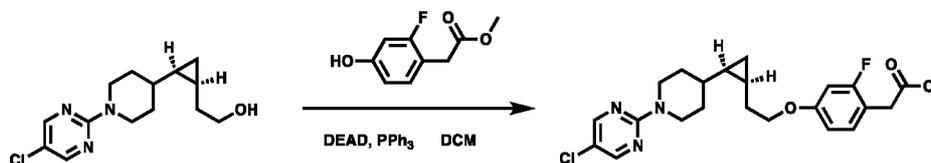
Стадия 3: 2-[(1S,2R)-2-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]циклопропил]этанол.



В раствор, содержащий 5-хлор-2-[4-[(1R,2S)-2-винилциклопропил]-1-пиперидил]пиримидин (190 мг, 0,72 ммоль) в THF (3 мл), охлаждаемый в ванне со льдом добавляли боранметилсульфид (0,36 мл, 1 М раствора в THF, 0,36 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь обрабатывали, добавляя NaOH (1,15 мл 5 н. водного раствора, 5,76 ммоль), а затем пероксид водорода (1,25 мл 30% водного раствора, 12,25 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с применением EtOAc ( $2 \times 10$  мл); объединенные этилацетатные слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (10 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 12g Gold, элюент: градиент 0-60% EtOAc в гептане) с получением 2-[(1S,2R)-2-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]циклопропил]этанола (90 мг, 44%) в форме бесцветного масла.

ЖХ-МС:  $t\text{R}=0,85$ , ИЭР (+)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+=282,2$

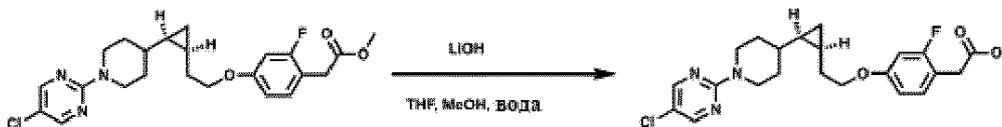
Стадия 4: метил-2-(4-(2-((1S,2R)-2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)этокси)-2-фторфенил)ацетат.



В смесь, содержащую 2-[(1S,2R)-2-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]циклопропил]этанол (90 мг, 0,32 ммоль), метил-2-фтор-4-гидроксифенилацетат (70 мг, 0,38 ммоль) и трифенилфосфин (200 мг связанного с полимером  $\sim 3$  ммоль/г, 0,5 ммоль) в DCM (3 мл), добавляли диэтилазодикарбоксилат (0,215 мл раствора 40 мас.% в толуоле, 0,48 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтровали через целит, и фильтрат испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 12g Gold, элюент: градиент 0-30% EtOAc в гептане) с получением метил-2-(4-(2-((1S,2R)-2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)этокси)-2-фторфенил)ацетат (115 мг, 80%) в форме прозрачного масла.

ЖХ-МС:  $t\text{R}=1,70$ , ИЭР (+)  $m/z$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+=448,2$ .

Стадия 5: 2-(4-(2-((1S,2R)-2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)этокси)-2-фторфенил)уксусная кислота.

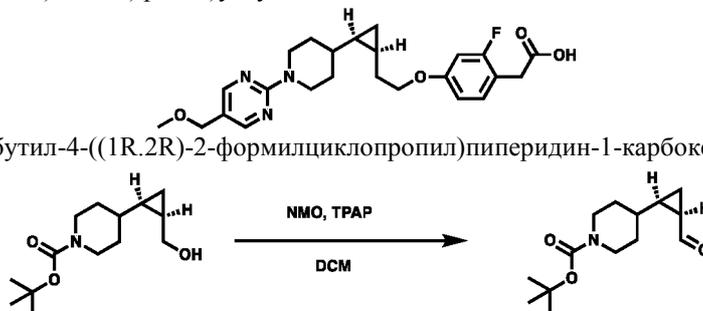


В раствор, содержащий метил-2-[4-[2-[(1S,2R)-2-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]циклопропил]этокси]-2-фторфенил]ацетат (115 мг, 0,257 моль) в смеси THF (1,5 мл) и MeOH (0,5 мл), добавляли гидроксид лития (0,5 мл, 1 М водного раствора, 0,5 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и после этого осуществляли анализ методом ВЭЖХ-МС, который продемонстрировал полное превращение. Смесь испаряли для удаления органических растворителей, и оставшийся водный раствор подкисляли посредством добавления раствора 1 н. HCl. Экстрагировали с применением DCM (2×5 мл); объединенные дихлорметановые слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли с получением 2-(4-(2-((1S,2R)-2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)этокси)-2-фторфенил)уксусной кислоты (110 мг, 99%) в форме белого твердого вещества.

ЖХ-МС: tR=1,38, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=434,2.

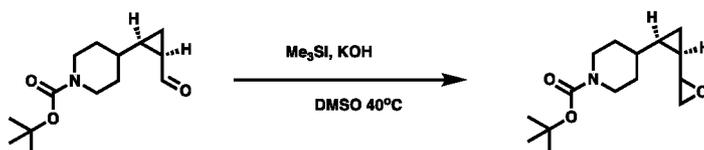
Промежуточное соединение 19: 2-(2-фтор-4-(2-((1S,2R)-2-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)этокси)фенил)уксусная кислота.

Стадия 1: трет-бутил-4-((1R,2R)-2-формилциклопропил)пиперидин-1-карбоксилат.



В раствор, содержащий трет-бутил-4-((1R,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилат (2 г, 7,8 ммоль) в DCM (40 мл), добавляли N-метилморфолин-N-оксид (2,8 г, 24 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь охлаждали до температуры 0°C, добавляли перрутенат тетрапропиламмония (28 мг, 0,078 ммоль) и молекулярные сита (2 г), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат промывали водой (50 мл), дихлорметановый слой испаряли и остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния и элюента, представляющего собой смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 3:1, с получением трет-бутил-4-((1R,2R)-2-формилциклопропил)пиперидин-1-карбоксилата (1,6 г, 81%) в форме желтого твердого вещества.

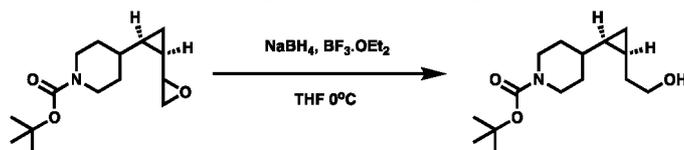
Стадия 2: трет-бутил-4-((1R,2R)-2-(оксиран-2-ил)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилат.



В раствор, содержащий трет-бутил-4-((1R,2R)-2-формилциклопропил)пиперидин-1-карбоксилат (1,6 г, 6,3 ммоль) и йодид триметилсульфония (1,8, 8,8 ммоль) в DMSO (20 мл), добавляли KOH (0,5 г, 8,8 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 3 ч. Добавляли воду (30 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (2×40 мл); объединенные этилацетатные слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния и элюента, представляющего собой смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 5:1, с получением трет-бутил-4-((1R,2R)-2-(оксиран-2-ил)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, 41%) в форме желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: tR=0,176, ИЭР (+) m/z (M-55)<sup>+</sup>=212,1.

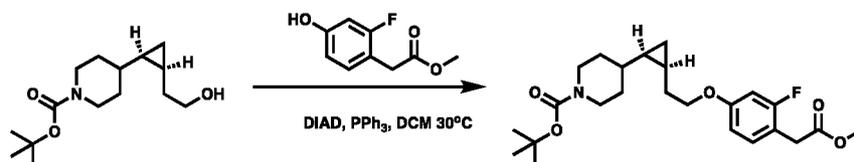
Стадия 3: трет-бутил-4-((1R,2S)-2-(2-гидроксиэтил)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилат.



В раствор, содержащий  $\text{NaBH}_4$  (57 мг, 1,5 ммоль) в THF (5 мл), добавляли  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0,24 мл, 2,0 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , и раствор трет-бутил-4-((1R,2R)-2-(оксиран-2-ил)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата (0,8 г, 3,0 ммоль) в THF (5 мл) добавляли в капельном режиме в течение 10 мин. После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь гасили посредством добавления воды (30 мл) и экстрагировали с применением  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 40$  мл); объединенные этилацетатные слои промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$  (20 мл), высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния и элюента, представляющего собой смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 4:1, с получением трет-бутил-4-((1R,2S)-2-(2-гидроксиэтил)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата (680 мг, 84%) в форме желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOD-d}$ )  $\delta$  4,22-4,16 (m, 2H), 3,81-3,77 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 3H), 1,60 (s, 9H), 1,44-1,37 (m, 3H), 1,20 (m, 1H), 1,00-0,98 (m, 1H), 0,86-0,70 (m, 2H), 0,01-0,02 (m, 1H).

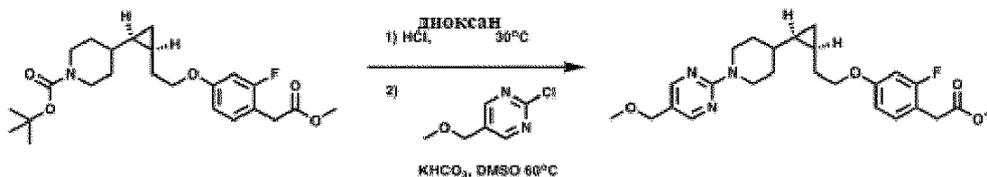
Стадия 4: трет-бутил-4-((1R,2S)-2-(2-(3-фтор-4-(2-метокси-2-оксоэтил)фенокси)этил)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилат.



В смесь, содержащую трет-бутил-4-((1R,2S)-2-(2-гидроксиэтил)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилат (680 мг, 2,5 ммоль) и метил 2-(3-фтор-4-гидрокси-фенил)ацетат (470 мг, 2,5 ммоль) в DCM, (60 мл), добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,74 мл, 3,8 ммоль) и трифенилфосфин (990 мг, 3,8 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при температуре  $30^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Смесь гасили посредством добавления воды (50 мл) и экстрагировали с применением  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 70$  мл); объединенные этилацетатные слои промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$  (30 мл), высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния и элюента, представляющего собой смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 5:1, с получением трет-бутил-4-((1R,2S)-2-(2-(3-фтор-4-(2-метокси-2-оксоэтил)фенокси)этил)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилат (740 мг, 66%) в форме желтого твердого вещества.

ЖХ-МС:  $t_R=1,121$ , ИЭР (+)  $m/z$  ( $M-55$ ) $^+$ =380,2

Стадия 5: метил-2-(2-фтор-4-(2-((1S,2R)-2-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)этокси)фенил)ацетат.



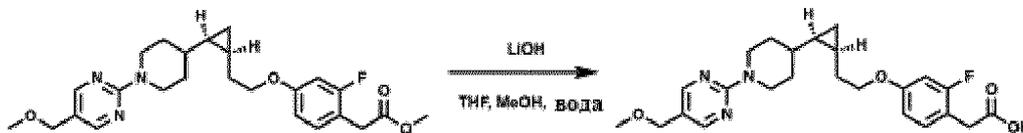
Смесь, содержащую трет-бутил-4-((1R,2S)-2-(2-(3-фтор-4-(2-метокси-2-оксоэтил)фенокси)этил)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилат (730 мг, 1,7 ммоль) и 4 М  $\text{HCl}$  в диоксане (20 мл), перемешивали при температуре  $30^\circ\text{C}$  в течение 3 ч, а затем испаряли. Остаток смешивали с 2-хлор-5-(метоксиметил)пиримидином (270 мг, 1,7 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (330 мг, 3,3 ммоль) в DMSO (30 мл) и нагревали при температуре  $60^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Охлажденную смесь обрабатывали водой (50 мл) и экстрагировали с применением  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 80$  мл); объединенные этилацетатные слои промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaCl}$  (20 мл), высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния и элюента, представляющего собой смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 3:1, с получением метил-2-(2-(3-фтор-4-(2-((1S,2R)-2-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)этокси)фенил)ацетата (680 мг, 89%) в форме желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOD-d}$ )  $\delta$  8,30 (d,  $J=4,0$  Гц, 2H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,76-6,70 (m, 2H), 4,76-4,73

(m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,11-4,09 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,16-2,14 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,39-1,23 (m, 3H), 1,02-1,00 (m, 1H), 0,72-0,65 (m, 2H), 0,01-0,01 (m, 1H).

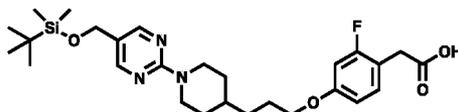
ЖХ-МС: tR=1,014, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=458,2.

Стадия 6: 2-(2-фтор-4-(2-((1S,2R)-2-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)этокси)фенил)уксусная кислота.



В смесь, содержащую метил-2-(2-фтор-4-(2-((1S,2R)-2-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)этокси)фенил)ацетат (300 мг, 0,66 ммоль) в THF (10 мл), MeOH (10 мл) и воду (10 мл), добавляли моногидрат гидроксида лития (55 мг, 1,3 ммоль) и перемешивали при температуре 30°C в течение 5 ч. Смесь испаряли для удаления органических растворителей, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (2×20 мл). Водный слой подкисляли до pH~2 посредством добавления HCl и экстрагировали с применением EtOAc (2×20 мл), объединенные этилацетатные слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли с получением 2-(2-фтор-4-(2-((1S,2R)-2-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)этокси)фенил)уксусной кислоты (200 мг, 68%) в форме желтого твердого вещества.

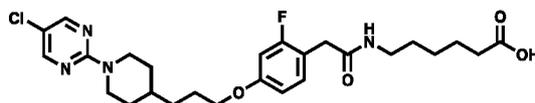
Промежуточное соединение 20: 2-(4-(3-(1-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)уксусная кислота.



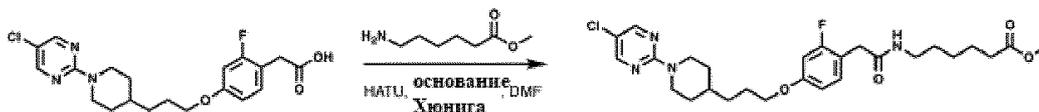
Получали с применением процедур, описанных для получения промежуточного соединения 1; заменяли 2,5-дихлорпиримидин на 5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2-хлорпиримидин на стадии 1 с получением 2-(4-(3-(1-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)уксусной кислоты.

ЖХ-МС: tR=1,76, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=518,5.

Промежуточное соединение 21: 6-[[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]гексановая кислота.



Стадия 1: метил 6-(2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)ацетамидо)гексаноат.

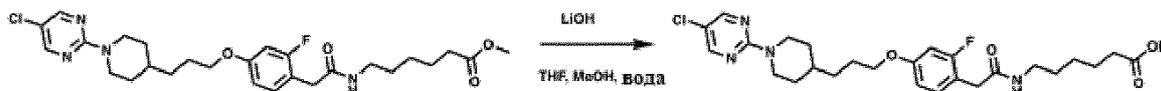


В раствор, содержащий 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)уксусную кислоту (промежуточное соединение 1, 200 мг, 0,49 ммоль) в DMF (3 мл), добавляли гидрохлорид метил-6-амино-гексаноата (133 мг, 0,74 ммоль), HATU (280 мг, 0,74 ммоль) и основание Хюнига (256 мл, 1,47 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли, добавляя EtOAc (20 мл), и промывали водой (70 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (40 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 12g Gold, элюент: градиент 2-8% MeOH в DCM) с получением метил-6-(2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)ацетамидо)гексаноат (189 мг, 72%) в форме белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,20 (s, 2H), 7,16 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,67 (dd, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=11,7, 2,5 Гц, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,73-4,63 (m, 2H), 3,94 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,49 (d, J=1,4 Гц, 2H), 3,21 (td, J=7,2, 5,8 Гц, 2H), 2,91-2,82 (m, 2H), 2,28 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,87-1,76 (m, 4H), 1,66-1,54 (m, 5H), 1,50-1,39 (m, 4H), 1,33-1,24 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,45, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=535,3.

Стадия 2: 6-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]гексановая кислота.

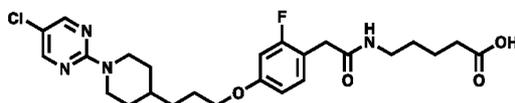


В раствор, содержащий метил 6-(2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)ацетида)гексаноат (155 мг, 0,29 ммоль) в смеси MeOH (4 мл) и THF (2 мл), добавляли гидроксид лития (0,58 мл 1 н. водного раствора, 0,58 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь испаряли и остаток суспендировали в воде (20 мл) и подкисляли посредством добавления раствора 1 н. HCl и экстрагировали с применением DCM (3×20 мл); объединенные дихлорметановые слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли с получением 6-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]гексановой кислоты (114 мг, 76%) в форме белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,20 (s, 2H), 7,16 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,67 (dd, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=11,7, 2,5 Гц, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,67 (dq, J=13,4, 2,2 Гц, 2H), 3,94 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,49 (d, J=1,3 Гц, 2H), 3,22 (td, J=7,1, 5,8 Гц, 2H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,32 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,86-1,76 (m, 4H), 1,67-1,53 (m, 3H), 1,51-1,39 (m, 4H), 1,35-1,24 (m, 2H), 1,24-1,13 (m, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,56, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=521,3.

Промежуточное соединение 22: 5-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]пентановая кислота.

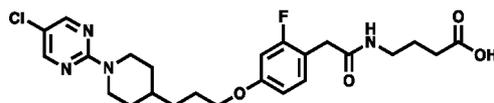


Получали с применением процедур, описанных для получения промежуточного соединения 21; заменяли гидроксид метил-6-амино-гексаноата на гидроксид метил-5-аминопентаноата на стадии 1 с получением 5-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]пентановой кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,98 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,95 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,18 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=11,9, 2,5 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 4,58 (dt, J=12,1, 3,3 Гц, 2H), 3,95 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,04 (q, J=6,7 Гц, 2H), 2,88 (td, J=12,9, 2,7 Гц, 2H), 2,21 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,80-1,69 (m, 4H), 1,58 (ddp, J=11,0, 7,1, 3,6 Гц, 1H), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 2H), 1,06 (qd, J=12,4, 4,2 Гц, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,22, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=507,2.

Промежуточное соединение 23: 4-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]бутановая кислота.

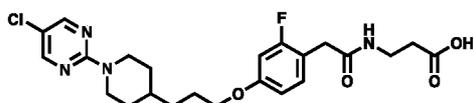


Получали с применением процедур, описанных для получения промежуточного соединения 21; заменяли гидроксид метил-6-амино-гексаноата на гидроксид метил-4-амино-бутаноата на стадии 1 с получением 4-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]бутановой кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,00 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,18 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=11,9, 2,5 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 4,58 (dq, J=13,5, 2,6, 1,9 Гц, 2H), 3,95 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,06 (td, J=6,9, 5,5 Гц, 2H), 2,88 (td, J=12,8, 2,7 Гц, 2H), 2,21 (t, J=7,4 Гц, 2H), 1,75 (ddd, J=15,6, 5,8, 3,3 Гц, 4H), 1,61 (tt, J=13,5, 7,2 Гц, 3H), 1,39-1,31 (m, 2H), 1,06 (qd, J=12,5, 4,2 Гц, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,17, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=493,2.

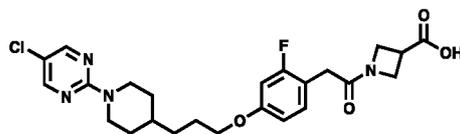
Промежуточное соединение 24: 3-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]пропановая кислота.



Получали с применением процедур, описанных для получения промежуточного соединения 21; заменяли гидроксид метил-6-амино-гексаноата на гидроксид метилового эфира бета-аланина на стадии 1 с получением 3-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]пропановой кислоты.

ЖХ-МС: tR=1,14, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=479,2.

Промежуточное соединение 25: 1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-карбоновая кислота.

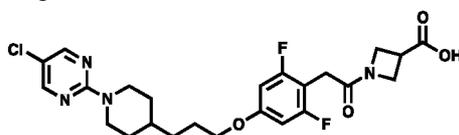


Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 21; заменяли гидрохлорид метил-6-амино-гексаноата на гидрохлорид метил-3-азетидинкарбоксилата на стадии 1 с получением 1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-карбоновой кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,15 (s, 2H), 7,13 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,58 (dd, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 6,52 (dd, J=11,7, 2,4 Гц, 1H), 4,63-4,53 (m, 2H), 4,24 (p, J=8,7 Гц, 2H), 4,19-4,08 (m, 2H), 3,86 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,34 (dd, J=15,1, 5,3 Гц, 3H), 2,80 (td, J=12,9, 2,6 Гц, 2H), 1,73 (ddt, J=16,5, 11,8, 5,3 Гц, 4H), 1,51 (th, J=11,2, 3,1 Гц, 1H), 1,34 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,10 (qd, J=12,5, 4,1 Гц, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,20, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=491,2.

Промежуточное соединение 26: 1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]ацетил]азетидин-3-карбоновая кислота.

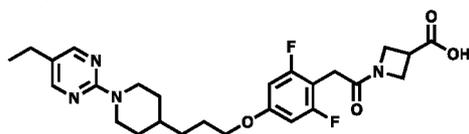


Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 21; заменяли промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 2 и гидрохлорид метил-6-амино-гексаноата на гидрохлорид метил-3-азетидинкарбоксилата на стадии 1 с получением 1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]ацетил]азетидин-3-карбоновой кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,74 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 6,81-6,60 (m, 2H), 4,58 (dt, J=13,2, 3,3 Гц, 2H), 4,38 (t, J=8,8 Гц, 1H), 4,27 (dd, J=8,4, 5,8 Гц, 1H), 4,03 (t, J=9,3 Гц, 1H), 3,98 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,89 (dd, J=9,5, 5,9 Гц, 1H), 3,44 (ddd, J=9,1, 7,5, 4,5 Гц, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,88 (td, J=12,9, 2,7 Гц, 2H), 1,74 (p, J=7,1, 6,1 Гц, 4H), 1,58 (dqt, J=10,8, 6,8, 3,6 Гц, 1H), 1,35 (q, J=7,4 Гц, 2H), 1,05 (qd, J=12,5, 4,2 Гц, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,11, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=509,3

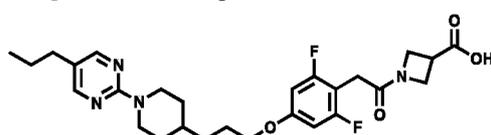
Промежуточное соединение 27: 1-[2-[4-[3-[1-(5-этилпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]ацетил]азетидин-3-карбоновая кислота.



Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 21; заменяли промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 6 и гидрохлорид метил-6-амино-гексаноата на гидрохлорид метил-3-азетидинкарбоксилата на стадии 1 с получением 1-[2-[4-[3-[1-(5-этилпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]ацетил]азетидин-3-карбоновой кислоты.

ЖХ-МС: tR=0,74, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=503,5.

Промежуточное соединение 28: 1-[2-[2,6-дифтор-4-[3-[1-(5-пропилпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]фенил]ацетил]азетидин-3-карбоновая кислота.

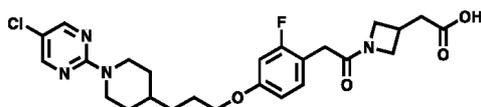


Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 21; заменяли промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 8 и гидрохлорид метил-6-амино-гексаноата на гидрохлорид метил-3-азетидинкарбоксилата на стадии 1 с получением 1-[2-[2,6-дифтор-4-[3-[1-(5-пропилпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]фенил]ацетил]азетидин-3-карбоновой кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,29 (s, 2H), 6,52-6,38 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,32 (t, J=8,9 Гц, 1H), 4,27 (t, J=9,7 Гц, 1H), 4,24-4,18 (m, 2H), 4,00 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,52 (d, J=15,9 Гц, 1H), 3,48-3,41 (m, 2H), 3,01 (d, J=15,8 Гц, 2H), 2,47 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,62 (dt, J=14,9, 7,4 Гц, 2H), 1,44 (q, J=7,6 Гц, 2H), 1,33-1,18 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,3 Гц, 3H).

ЖХ-МС: tR=0,91, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=517,3.

Промежуточное соединение 29: 2-[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-ил]уксусная кислота.

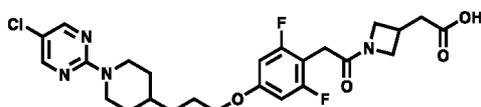


Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 21; заменяли гидрохлорид метил-6-амино-гексаноата на трифторацетат метил-3-азетидинацетата с получением 2-[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-ил]уксусной кислоты на стадии 1.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,24 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,16 (t,  $J=8,7$  Гц, 1H), 6,76 (dd,  $J=12,0$ , 2,5 Гц, 1H), 6,71 (dd,  $J=8,5$ , 2,5 Гц, 1H), 4,58 (dq,  $J=13,5$ , 2,7, 1,8 Гц, 2H), 4,26 (t,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,98-3,91 (m, 3H), 3,84 (dd,  $J=8,5$ , 5,7 Гц, 1H), 3,52 (dd,  $J=9,6$ , 5,8 Гц, 1H), 3,38-3,28 (m, 2H), 2,93-2,79 (m, 3H), 2,59 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 1,80-1,69 (m, 4H), 1,58 (dq,  $J=10,9$ , 7,0, 3,2 Гц, 1H), 1,40-1,31 (m, 2H), 1,06 (qd,  $J=12,5$ , 4,2 Гц, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,07, ИЭР (+)  $m/z$  (M+H) $^+$ =505,2.

Промежуточное соединение 30: 2-[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]ацетил]азетидин-3-ил]уксусная кислота.

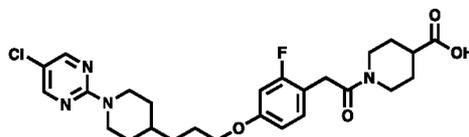


Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 21; заменяли промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 2 и гидрохлорид метил-6-амино-гексаноата на трифторацетат метил-3-азетидинацетата с получением 2-[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]ацетил]азетидин-3-ил]уксусной кислоты.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,21 (s, 2H), 6,47-6,39 (m, 2H), 4,66 (ddq,  $J=13,4$ , 4,6, 2,2 Гц, 2H), 4,35 (t,  $J=8,5$  Гц, 1H), 4,23-4,17 (m, 1H), 3,91 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 3,87 (dd,  $J=8,8$ , 5,5 Гц, 1H), 3,72 (dd,  $J=10,2$ , 5,7 Гц, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,87 (td,  $J=12,9$ , 2,7 Гц, 2H), 2,69 (dd,  $J=7,8$ , 2,6 Гц, 2H), 1,87-1,74 (m, 4H), 1,57 (ttt,  $J=10,6$ , 6,9, 3,6 Гц, 1H), 1,41 (ddt,  $J=12,2$ , 7,0, 3,6 Гц, 2H), 1,23-1,11 (m, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,14, ИЭР (+)  $m/z$  (M+H) $^+$ =523,2.

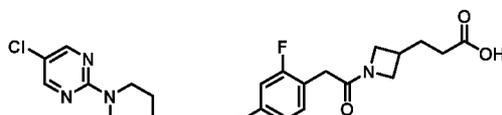
Промежуточное соединение 31: 1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]пиперидин-4-карбоновая кислота.



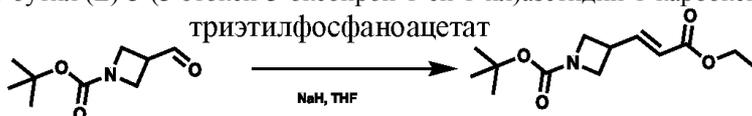
Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 21; заменяли гидрохлорид метил-6-амино-гексаноата на метил-4-пиперидинкарбоксилат на стадии 1 с получением 1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

ЖХ-МС: tR=1,40, ИЭР (+)  $m/z$  (M+H) $^+$ =519,3.

Промежуточное соединение 32: 3-(1-(2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)ацетил)азетидин-3-ил)пропановая кислота.



Стадия 1: трет-бутил (E)-3-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)азетидин-1-карбоксилат.

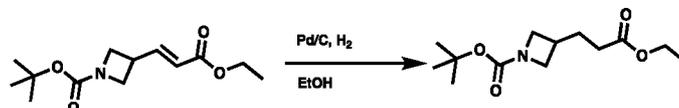


В раствор, содержащий триэтилфосфаноацетат (2,6 мл, 12,9 ммоль) в THF (30 мл) и охлаждаемый в ванне со льдом, добавляли гидрид натрия (518 мг 60% дисперсии, 12,9 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. В полученную смесь добавляли раствор 3-формил-ВОС-азетидина (1,5 г, 8,1 ммоль) в THF (10 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Гасили посредством добавления раствора 1 н. HCl (100 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (2×50 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида

кремния (Teledyne Isco: SNAP 24g Gold, элюент: 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением трет-бутил (E)-3-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (868 мг, 42%) в форме бесцветного масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,08 (dd, J=15,6, 8,1 Гц, 1H), 5,87 (dd, J=15,7, 1,2 Гц, 1H), 4,21 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,14 (t, J=8,6 Гц, 2H), 3,81 (dd, J=8,6, 5,8 Гц, 2H), 3,33 (qtd, J=8,4, 5,8, 1,2 Гц, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,30 (t, J=7,1 Гц, 3H).

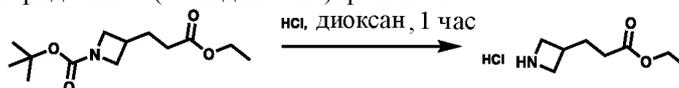
Стадия 2: трет-бутил-3-(3-этокси-3-оксопропил)азетидин-1-карбоксилат.



В продуваемый азотом раствор, содержащий трет-бутил (E)-3-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (868 мг, 3,4 ммоль) в этаноле (30 мл), добавляли 10% палладия на углеводе (100 мг), и полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и фильтрат испаряли с получением трет-бутил-3-(3-этокси-3-оксопропил)азетидин-1-карбоксилата (768 мг, 88%) в форме бесцветного масла.

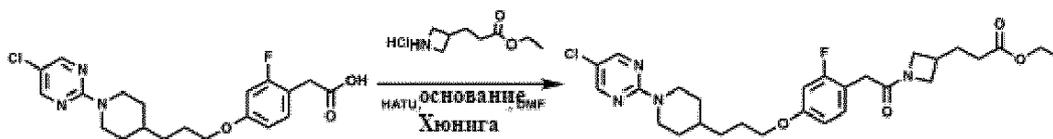
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  4,13 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4,00 (dd, J=8,7, 8,1 Гц, 2H), 3,54 (dd, J=8,7, 5,6 Гц, 2H), 2,52 (tt, J=7,9, 5,5 Гц, 1H), 2,26 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,91 (q, J=7,6 Гц, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,26 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 3: гидрохлорид этил-3-(азетидин-3-ил)пропаноата.



В трет-бутил-3-(3-этокси-3-оксопропил)азетидин-1-карбоксилат (5,5 г, 21,4 ммоль) добавляли раствор хлористого водорода (50 мл 4 М HCl в диоксане, 214 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь испаряли с получением гидрохлорида этил-3-(азетидин-3-ил)пропаноата (4,3 г, 100%).

Стадия 4: этил-3-(1-(2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)ацетил)азетидин-3-ил)пропаноат.

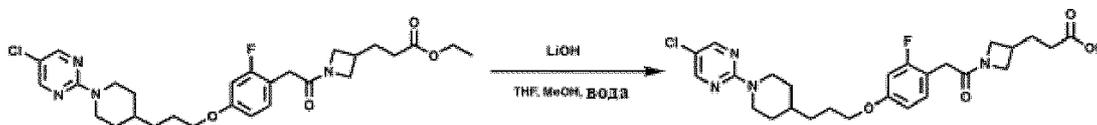


В раствор, содержащий 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)уксусная кислота промежуточное соединение 1 (80 мг, 0,2 ммоль) в DMF (1 мл), добавляли этил-3-(азетидин-3-ил)пропаноат гидрохлорид (76 мг, 0,4 ммоль), HATU (112 мг, 0,3 ммоль) и основание Хюнига (136 мл, 0,79 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Смесь разбавляли, добавляя EtOAc (20 мл), промывали водой (80 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (30 мл), высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 12g Gold, элюент: градиент 1-4% MeOH в DCM) с получением этил-3-(1-(2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)ацетил)азетидин-3-ил)пропаноата (67 мг, 61%) в форме воскообразного твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,20 (s, 2H), 7,22 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,64 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,58 (dd, J=11,7, 2,5 Гц, 1H), 4,71-4,65 (m, 2H), 4,21 (t, J=8,4 Гц, 1H), 4,13 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4,08 (dd, J=9,9, 8,5 Гц, 1H), 3,92 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,74 (dd, J=8,5, 5,5 Гц, 1H), 3,63 (dd, J=9,9, 5,6 Гц, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,86 (td, J=12,9, 2,7 Гц, 2H), 2,59 (tt, J=8,0, 5,5 Гц, 1H), 2,26 (td, J=7,4, 1,8 Гц, 2H), 1,92 (q, J=7,5 Гц, 2H), 1,80 (ddd, J=11,9, 9,3, 4,6 Гц, 4H), 1,61-1,57 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 2H), 1,26 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,18 (qd, J=12,5, 4,2 Гц, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,45, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=547,3.

Стадия 5: 3-(1-(2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)ацетил)азетидин-3-ил)пропановая кислота.

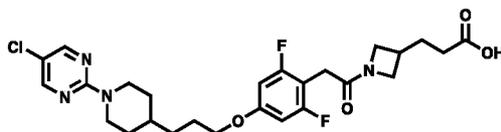


В раствор, содержащий этил-3-(1-(2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-

фторфенил)ацетил)азетидин-3-ил)пропаноат (60 мг, 0,11 ммоль) в смеси метанола (0,25 мл) и THF (0,75 мл), добавляли гидроксид лития (0,22 мл 1 М водного раствора, 0,22 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь подкисляли посредством добавления раствора 1 н. HCl (1 мл) и органические растворители удаляли в процессе испарения. Оставшийся водный раствор разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с применением DCM (20 мл); высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли с получением 3-(1-(2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)ацетил)азетидин-3-ил)пропановой кислоты (53 мг, 93%) в форме белого твердого вещества.

ЖХ-МС: tR=1,12, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=519,2.

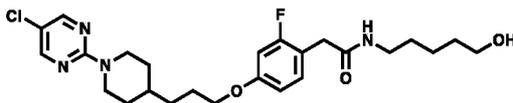
Промежуточное соединение 33: 3-(1-(2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2,6-дифторфенил)ацетил)азетидин-3-ил)пропановая кислота.



Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 32; заменяли промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 2 на стадии 4 и гидрохлорид метил-6-амино-гексаноата на гидрохлорид этил-3-(азетидин-3-ил)пропаноата с получением 3-(1-(2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2,6-дифторфенил)ацетил)азетидин-3-ил)пропановой кислоты.

ЖХ-МС: tR=1,19, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=537,3.

Промежуточное соединение 34: 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)-N-(5-гидроксипентил)ацетамид.

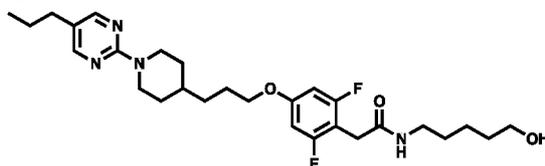


В раствор, содержащий 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)уксусную кислоту (промежуточное соединение 1, 400 мг, 0,98 ммоль) в DMF (4 мл), добавляли 5-амино-1-пентанол (152 мг, 1,47 ммоль), НАТУ (560 мг, 1,47 ммоль) и основание Хюнига (342 мл, 1,96 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли, добавляя EtOAc (50 мл), промывали водой (100 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колонной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 24g Gold, элюент: градиент 2-10% MeOH в DCM) с получением 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)-N-(5-гидроксипентил)ацетамида (426 мг, 88%) в форме белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,20 (s, 2H), 7,17 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,67 (dd, J=8,4, 2,6 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=11,7, 2,5 Гц, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,73-4,63 (m, 2H), 3,94 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,61 (q, J=5,9 Гц, 2H), 3,49 (d, J=1,3 Гц, 2H), 3,23 (td, J=7,1, 5,9 Гц, 2H), 2,87 (td, J=12,9, 2,7 Гц, 2H), 1,87-1,76 (m, 4H), 1,55 (dq, J=8,1, 6,5 Гц, 2H), 1,51-1,40 (m, 3H), 1,40-1,29 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,08, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=493,2.

Промежуточное соединение 35: 2-(2,6-дифтор-4-(3-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)-N-(5-гидроксипентил)ацетамид.

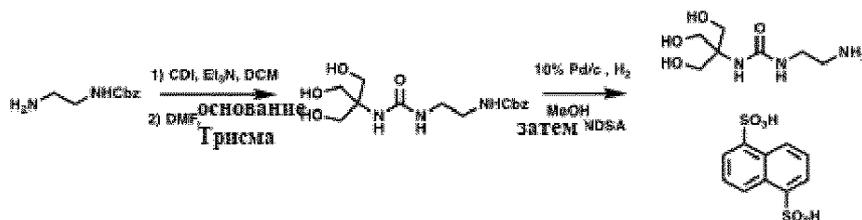


Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 33; заменяли промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 8 с получением 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)-N-(5-гидроксипентил)ацетамида.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,15 (s, 2H), 6,51-6,43 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,69 (d, J=13,1 Гц, 2H), 3,92 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,63 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,25 (td, J=7,1, 5,8 Гц, 2H), 2,87 (td, J=12,9, 2,7 Гц, 2H), 2,39 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,87-1,77 (m, 5H), 1,59-1,52 (m, 25H), 1,53-1,46 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 3H), 1,38-1,32 (m, 2H), 1,24-1,16 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,3 Гц, 3H).

ЖХ-МС: tR=0,94, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=519,4.

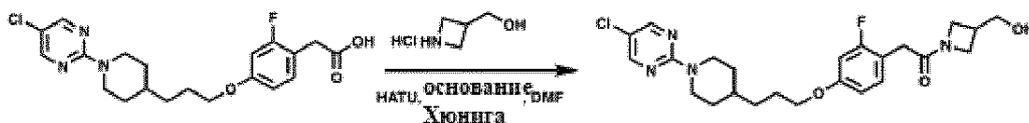
Промежуточное соединение 36: 1-(2-аминоэтил)-3-(1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил)карбамиднафталин-1,5-дисульфат.



В раствор, содержащий бензил-2-аминоэтилкарбамат (1,00 г, 5,15 ммоль) и триэтиламин (1,00 мл, 7,21 ммоль) в DCM (5 мл), добавляли раствор карбонилдиимидазола (1,17 г, 7,21 ммоль) в DCM (5 мл) в капельном режиме при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 ч. Смесь гасили водой (10 мл) и слои разделяли, органический раствор высушивали над  $MgSO_4$  и концентрировали. Остаток растворяли в DMF (5 мл), добавляли 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол (1,25 г, 10,3 ммоль) и смесь нагревали до  $50^\circ C$  в течение 12 ч. Смесь гасили водным раствором 1 М лимонной кислоты и экстрагировали с применением DCM ( $2 \times 20$  мл). Органический слой высушивали над  $MgSO_4$  и концентрировали. Остаток растворяли в метаноле (20 мл) и в раствор добавляли 10 мас.% Pd/C. Водород барботировали в реакционную смесь, которую перемешивали в атмосфере водорода в течение 12 ч. Смесь фильтровали через целит и осадок промывали, добавляя MeOH (40 мл). Раствор концентрировали до объема 20 мл, и добавляли тетрагидрат нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты (3,71 г, 10,3 ммоль, 2 экв.) и смесь перемешивали. Через 10 мин образовывался твердый осадок, и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали метанолом (10 мл) с получением 1-(2-аминоэтил)-3-(1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил)карбамиднафталин-1,5-дисульфата (2,30 г, 90%) в форме белого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,92-8,85 (m, 2H), 7,97 (dd,  $J=7,1, 1,2$  Гц, 2H), 7,70 (s, 3H), 7,45 (dd,  $J=8,6, 7,1$  Гц, 2H), 6,02 (s, 7H), 3,47 (s, 6H), 3,23-3,14 (m, 2H), 2,81 (h,  $J=5,9$  Гц, 2H).

Промежуточное соединение 37: 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он.

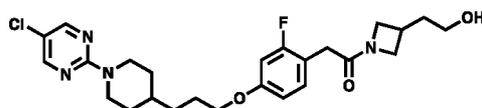


В раствор, содержащий 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)уксусную кислоту (промежуточное соединение 1, 500 мг, 1,23 ммоль) в DMF (10 мл), добавляли NATU (700 мг, 1,84 ммоль) и основание Хюнига (640 мг, 3,69 ммоль), а затем азетидин-3-метанолгидрохлорид (196 мг, 1,6 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Смесь разбавляли, добавляя EtOAc (50 мл), промывали водой (100 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (80 мл), высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 24g Gold, элюент: градиент 2-10% MeOH в DCM) с получением 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он (508 мг, 86%) в форме белого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,22 (s, 2H), 7,24 (t,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,67 (ddd,  $J=8,5, 2,6, 0,7$  Гц, 1H), 6,61 (dd,  $J=11,8, 2,5$  Гц, 1H), 4,70 (dp,  $J=13,3, 2,0$  Гц, 2H), 4,21 (t,  $J=8,5$  Гц, 1H), 4,12-4,05 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 3H), 3,84-3,72 (m, 3H), 3,43-3,39 (m, 2H), 2,89 (ddd,  $J=13,3, 12,3, 2,7$  Гц, 2H), 2,83-2,74 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 5H), 1,60 (ddq,  $J=14,8, 7,7, 3,5$  Гц, 1H), 1,46-1,41 (m, 2H), 1,25-1,15 (m, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,01, ИЭР (+)  $m/z$  (M+H) $^+$ =477,2.

Промежуточное соединение 38: 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)-1-(3-(2-гидроксиэтил)азетидин-1-ил)этан-1-он.



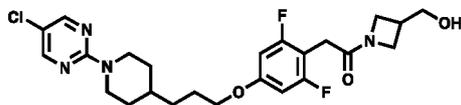
Получали с применением процедур, описанных для получения промежуточного соединения 37; заменяли азетидин-3-метанол гидрохлорид на 2-(азетидин-3-ил)этанол гидрохлорид с получением 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)-1-(3-(2-гидроксиэтил)азетидин-1-ил)этан-1-она.

$^1H$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,20 (s, 2H), 7,22 (t,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,64 (dd,  $J=8,5, 2,5$  Гц, 1H),

6,58 (dd, J=11,7, 2,5 Гц, 1H), 4,68 (dp, J=13,2, 1,9 Гц, 2H), 4,29-4,21 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,92 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,81 (dd, J=8,5, 5,6 Гц, 1H), 3,73-3,61 (m, 3H), 3,38 (s, 2H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,73 (tt, J=8,0, 5,7 Гц, 1H), 1,91-1,74 (m, 6H), 1,56 (dtd, J=14,7, 7,8, 7,0, 4,5 Гц, 1H), 1,45-1,37 (m, 3H), 1,23-1,12 (m, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,08, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=491,3.

Промежуточное соединение 39: 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он.

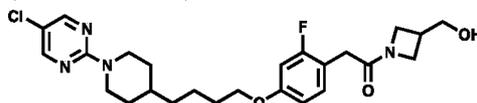


Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 37; заменяли промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 2 с получением 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-она.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,20 (s, 2H), 7,22 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,64 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,58 (dd, J=11,7, 2,5 Гц, 1H), 4,68 (dp, J=13,2, 1,9 Гц, 2H), 4,29-4,21 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,92 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,81 (dd, J=8,5, 5,6 Гц, 1H), 3,73-3,61 (m, 3H), 3,38 (s, 2H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,73 (tt, J=8,0, 5,7 Гц, 1H), 1,91-1,74 (m, 6H), 1,56 (dtd, J=14,7, 7,8, 7,0, 4,5 Гц, 1H), 1,45-1,37 (m, 3H), 1,23-1,12 (m, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,11, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=495,3.

Промежуточное соединение 40: 2-(4-(4-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)бутоксид)-2-фторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он.

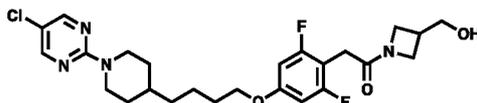


Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 37; заменяли промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 3 с получением 2-(4-(4-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)бутоксид)-2-фторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-она.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,19 (s, 2H), 7,22 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,65 (dd, J=8,4, 2,6 Гц, 1H), 6,59 (dd, J=11,8, 2,5 Гц, 1H), 4,66 (dp, J=13,3, 1,9 Гц, 2H), 4,19 (t, J=8,5 Гц, 1H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,93 (q, J=6,5 Гц, 3H), 3,77 (dp, J=8,6, 4,2, 3,1 Гц, 3H), 3,39 (t, J=1,7 Гц, 2H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,81-2,73 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 5H), 1,69 (t, J=5,1 Гц, 1H), 1,57-1,45 (m, 2H), 1,35-1,28 (m, 2H), 1,20-1,10 (m, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,17, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=491,3.

Промежуточное соединение 41: 2-(4-(4-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)бутоксид)-2,6-дифторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он.

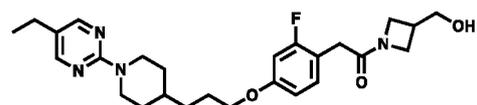


Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 37; заменяли промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 4 с получением 2-(4-(4-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)бутоксид)-2,6-дифторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-она.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,20 (s, 2H), 6,44 (d, J=9,3 Гц, 2H), 4,67 (dp, J=13,3, 1,9 Гц, 2H), 4,24 (t, J=8,4 Гц, 1H), 4,08 (dd, J=10,0, 8,5 Гц, 1H), 3,98 (dd, J=8,5, 5,2 Гц, 1H), 3,90 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,85-3,75 (m, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,82-2,77 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 4H), 1,58-1,44 (m, 3H), 1,35-1,28 (m, 2H), 1,21-1,10 (m, 2H).

ЖХ-МС: tR=1,17, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=509,3.

Промежуточное соединение 42: 2-(4-(3-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он.

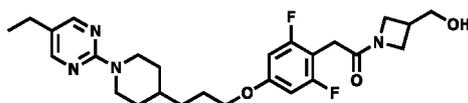


Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 37; заменяли промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 5 с получением 2-(4-(3-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-она.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,19 (s, 2H), 7,22 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,65 (dd, J=8,4, 2,6 Гц, 1H), 6,59 (dd, J=11,8, 2,5 Гц, 1H), 4,66 (dp, J=13,3, 1,9 Гц, 2H), 4,19 (t, J=8,5 Гц, 1H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,93 (q, J=6,5 Гц, 3H), 3,77 (dp, J=8,6, 4,2, 3,1 Гц, 3H), 3,39 (t, J=1,7 Гц, 2H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,81-2,73 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 5H), 1,69 (t, J=5,1 Гц, 1H), 1,57-1,45 (m, 2H), 1,35-1,28 (m, 2H), 1,20-1,10 (m, 2H).

ЖХ-МС: tR=0,63, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=471,4.

Промежуточное соединение 43: 2-(4-(3-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он.

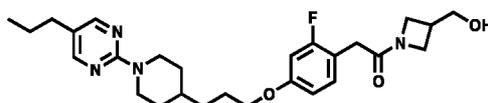


Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 37; заменяли промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 6 с получением 2-(4-(3-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-она.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,16 (s, 2H), 6,43 (d,  $J=9,3$  Гц, 2H), 4,69 (dt,  $J=13,0, 2,5$  Гц, 2H), 4,23 (t,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,10-4,04 (m, 1H), 3,98 (dd,  $J=8,6, 5,3$  Гц, 1H), 3,90 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 3,81-3,75 (m, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,89-2,76 (m, 3H), 2,45 (q,  $J=7,6$  Гц, 2H), 1,85-1,76 (m, 5H), 1,55 (th,  $J=10,7, 3,4$  Гц, 1H), 1,44-1,37 (m, 3H), 1,18 (t,  $J=7,6$  Гц, 6H).

ЖХ-МС:  $tR=0,71$ , ИЭР (+)  $m/z$  (M+H) $^+=489,4$ .

Промежуточное соединение 44: 2-(2-фтор-4-(3-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он.

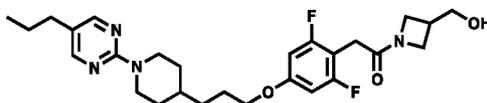


Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 37; заменяли промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 7 с получением 2-(2-фтор-4-(3-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-она.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,14 (s, 2H), 7,21 (t,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,68-6,62 (m, 1H), 6,59 (dd,  $J=11,8, 2,5$  Гц, 1H), 4,68 (dt,  $J=13,0, 2,5$  Гц, 2H), 4,19 (t,  $J=8,5$  Гц, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,93 (td,  $J=6,5, 5,9, 3,2$  Гц, 3H), 3,77 (ddd,  $J=7,9, 5,5, 2,3$  Гц, 3H), 3,39 (t,  $J=1,4$  Гц, 2H), 2,89-2,81 (m, 2H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,41-2,35 (m, 2H), 1,98 (t,  $J=5,0$  Гц, 1H), 1,86-1,75 (m, 4H), 1,56 (h,  $J=7,3$  Гц, 3H), 1,46-1,37 (m, 3H), 1,24-1,15 (m, 2H), 0,93 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H).

ЖХ-МС:  $tR=0,80$ , ИЭР (+)  $m/z$  (M+H) $^+=485,4$ .

Промежуточное соединение 45: 2-(2,6-дифтор-4-(3-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он.

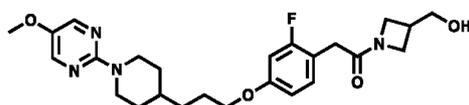


Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 37; заменяли промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 8 с получением 2-(2,6-дифтор-4-(3-(1-(5-пропилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-она.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,14 (s, 2H), 6,43 (d,  $J=9,1$  Гц, 2H), 4,69 (dp,  $J=13,2, 2,0$  Гц, 2H), 4,23 (t,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,07 (dd,  $J=10,0, 8,4$  Гц, 1H), 3,98 (dd,  $J=8,6, 5,3$  Гц, 1H), 3,90 (t,  $J=6,5$  Гц, 2H), 3,82-3,75 (m, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,89-2,76 (m, 3H), 2,38 (t,  $J=7,5$  Гц, 2H), 1,86-1,76 (m, 5H), 1,56 (h,  $J=7,4$  Гц, 3H), 1,40 (dt,  $J=8,8, 7,1$  Гц, 3H), 1,24-1,15 (m, 2H), 0,93 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H).

ЖХ-МС:  $tR=0,88$ , ИЭР (+)  $m/z$  (M+H) $^+=503,5$ .

Промежуточное соединение 46: 2-(2-фтор-4-(3-(1-(5-метоксипиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он.

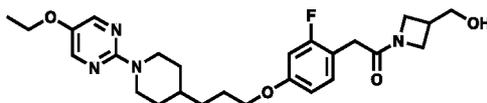


Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 37; заменяли промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 9 с получением 2-(2-фтор-4-(3-(1-(5-метоксипиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-она.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,09 (s, 2H), 7,22 (t,  $J=8,7$  Гц, 1H), 6,65 (dd,  $J=8,4, 2,6$  Гц, 1H), 6,59 (dd,  $J=11,8, 2,5$  Гц, 1H), 4,60 (d,  $J=13,1$  Гц, 1H), 4,20 (t,  $J=8,5$  Гц, 1H), 4,11-4,03 (m, 1H), 3,93 (t,  $J=6,4$  Гц, 3H), 3,80 (s, 6H), 3,40 (s, 2H), 2,84 (td,  $J=12,7, 2,6$  Гц, 2H), 2,77 (p,  $J=8,2$  Гц, 1H), 1,85-1,75 (m, 4H), 1,50-1,38 (m, 4H), 1,24-1,15 (m, 2H).

ЖХ-МС:  $tR=1,61$ , ИЭР (+)  $m/z$  (M+H) $^+=473,3$ .

Промежуточное соединение 47: 2-(4-(3-(1-(5-этоксипиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он.

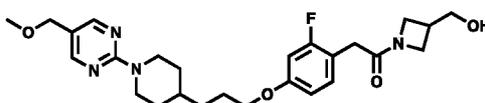


Получали с применением процедур, описанных для получения промежуточного соединения 37, заменяя промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 10 с получением 2-(4-(3-(1-(5-этоксипиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-она.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,09 (s, 2H), 7,21 (t,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,68-6,62 (m, 1H), 6,58 (dd,  $J=11,7, 2,5$  Гц, 1H), 4,64-4,56 (m, 2H), 4,20 (t,  $J=8,5$  Гц, 1H), 4,07 (dd,  $J=10,0, 8,6$  Гц, 1H), 4,00 (q,  $J=6,9$  Гц, 2H), 3,93 (q,  $J=6,3$  Гц, 3H), 3,82-3,74 (m, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 4H), 1,53-1,48 (m, 3H), 1,44 (d,  $J=6,7$  Гц, 2H), 1,39 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H), 1,19 (td,  $J=12,3, 4,2$  Гц, 2H).

ЖХ-МС:  $tR=1,71$ , ИЭР (+)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+=487,4$ .

Промежуточное соединение 48: 2-(2-фтор-4-(3-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)-1-(3-(гидроксил метил)азетидин-1-ил)этан-1-он.

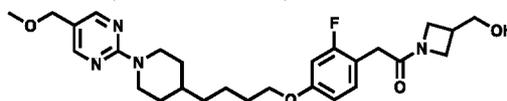


Получали с применением процедур, описанных для получения промежуточного соединения 37; заменяли промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 11 с получением 2-(2-фтор-4-(3-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)-1-(3-(гидроксил метил)азетидин-1-ил)этан-1-она.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,27 (s, 2H), 7,21 (t,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,68-6,62 (m, 1H), 6,59 (dd,  $J=11,7, 2,5$  Гц, 1H), 4,74 (dp,  $J=13,3, 1,9$  Гц, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,19 (t,  $J=8,5$  Гц, 1H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,93 (q,  $J=6,4$  Гц, 3H), 3,82-3,74 (m, 3H), 3,39 (t,  $J=1,6$  Гц, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,80-2,73 (m, 1H), 1,80 (tdd,  $J=9,8, 7,7, 3,8$  Гц, 2H), 1,59 (dddt,  $J=14,5, 10,7, 7,0, 4,1$  Гц, 1H), 1,45-1,38 (m, 2H), 1,32-1,27 (m, 2H), 1,22-1,14 (m, 2H).

ЖХ-МС:  $tR=0,69$ , ИЭР (+)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+=487,3$ .

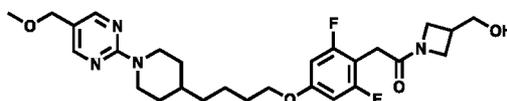
Промежуточное соединение 49: 2-(2-фтор-4-(4-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)бутоксифенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он.



Получали с применением процедур, описанных для получения промежуточного соединения 37; заменяли промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 13 с получением 2-(2-фтор-4-(4-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)бутоксифенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-она.

ЖХ-МС:  $tR=0,62$ , ИЭР (+)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+=501,4$ .

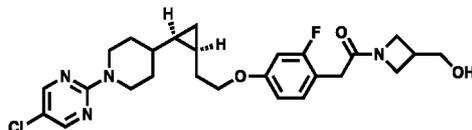
Промежуточное соединение 50: 2-(2,6-дифтор-4-(4-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)бутоксифенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он.



Получали с применением процедур, описанных для получения промежуточного соединения 37; заменяли промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 14 с получением 2-(2,6-дифтор-4-(4-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)бутоксифенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-она.

ЖХ-МС:  $tR=0,69$ , ИЭР (+)  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+=519,4$ .

Промежуточное соединение 51: 2-(4-(2-((1S,2R)-2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)этокси)-2-фторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он.

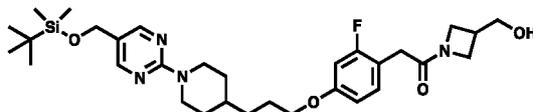


Получали с применением процедур, описанных для получения промежуточного соединения 37; заменяли промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 18 с получением 2-(4-(2-((1S,2R)-2-(1-(5-

хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)этокси)-2-фторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-она.

ЖХ-МС: tR=1,16, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=503,5.

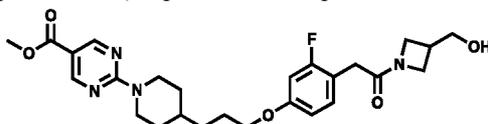
Промежуточное соединение 52: 2-(4-(3-(1-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он.



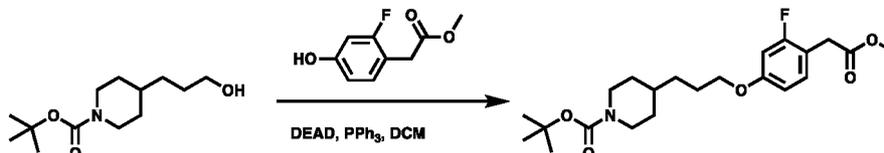
Получали с применением процедур, описанных для получения промежуточного соединения 37; заменяли промежуточное соединение 1 на промежуточное соединение 20 с получением 2-(4-(3-(1-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-она.

ЖХ-МС: tR=1,56, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=587,5.

Промежуточное соединение 53: метил-2-(4-(3-(3-фтор-4-(2-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)фенокси)пропил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат.



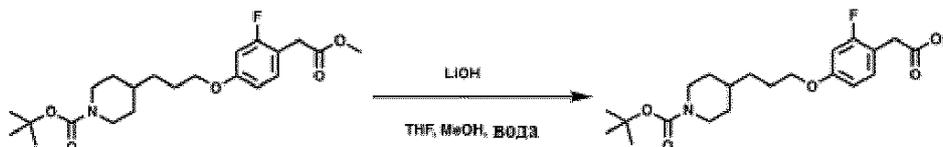
Стадия 1: трет-бутил-4-(3-(3-фтор-4-(2-метокси-2-оксоэтил)фенокси)пропил)пиперидин-1-карбоксилат.



В смесь, содержащую трет-бутил-4-(3-(гидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 2,05 ммоль), метил-2-(2-фтор-4-гидроксифенил)ацетат (378 мг, 2,05 ммоль) и трифенилфосфин (1 г 3 ммоль/г связанного с полимером, 3 ммоль) в DCM (10 мл), добавляли диэтилазодикарбоксилат (1,4 мл раствора 40 мас.% в толуоле, 3,07 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, и фильтрат испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 24G Gold, элюент: градиент 0-100% EtOAc в гептане) с получением трет-бутил-4-(3-(3-фтор-4-(2-метокси-2-оксоэтил)фенокси)пропил)пиперидин-1-карбоксилата (550 мг, 65%) в форме бесцветного масла.

ЖХ-МС: tR=1,35, ИЭР (+) m/z (M-55)<sup>+</sup>=354,3.

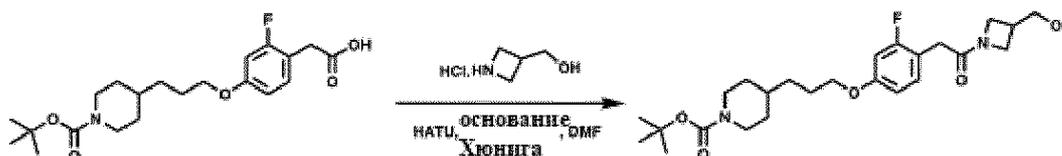
Стадия 2: 2-(4-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)уксусная кислота.



В раствор, содержащий трет-бутил-4-(3-(3-фтор-4-(2-метокси-2-оксоэтил)фенокси)пропил)пиперидин-1-карбоксилат (550 мг, 1,34 ммоль) в THF (8 мл) и метаноле (3 мл), добавляли гидроксид лития (2,7 мл 1 М водного раствора, 2,7 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь испаряли для удаления органических растворителей и оставшийся водный подкисляли посредством добавления раствора 1 н. HCl и экстрагировали с применением EtOAc (3×50 мл); объединенные этилацетатные слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (30 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли с получением 2-(4-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)уксусной кислоты (495 мг, 93%) в форме прозрачного масла.

ЖХ-МС: tR=1,05, ИЭР (+) m/z (M-55)<sup>+</sup>=340,2.

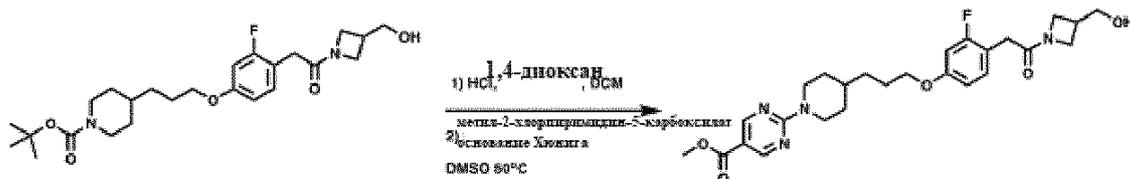
Стадия 3: трет-бутил-4-(3-(3-фтор-4-(2-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)фенокси)пропил)пиперидин-1-карбоксилат.



В смесь, содержащую 2-(4-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)уксусную кислоту (495 мг, 1,25 ммоль) и азетидин-3-метанолгидрохлорид (185 мг, 1,5 ммоль) в DMF (5 мл), добавляли НАТУ (717 мг, 1,88 ммоль) и основание Хюнига (0,654 мл, 3,75 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь разбавляли, добавляя EtOAc (30 мл), промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (25 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 12g Gold, элюент: градиент 2-10% MeOH в DCM) с получением трет-бутил-4-(3-(3-фтор-4-(2-(3-(гидрокси)метил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)фенокси)пропил)пиперидин-1-карбоксилата (470 мг, 80%) в форме прозрачного масла.

ЖХ-МС: tR=0,85, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=485,3.

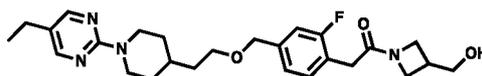
Стадия 4: метил-2-(4-(3-(3-фтор-4-(2-(3-(гидрокси)метил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)фенокси)пропил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат.



В раствор, содержащий трет-бутил-4-(3-(3-фтор-4-(2-(3-(гидрокси)метил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)фенокси)пропил)пиперидин-1-карбоксилат (470 мг, 1 ммоль) в DCM (5 мл), добавляли хлористый водород (5 мл 4 М раствора в диоксане, 20 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и испаряли. Остаток распределяли между DCM и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, однако продукт оставался в водном слое. Водный слой испаряли и полученное в результате твердое вещество экстрагировали с применением MeOH, фильтровали и испаряли с получением маслянистого белого твердого вещества. Смесь, содержащую это твердое вещество (350 мг, 0,96 ммоль), метил-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (166 мг, 0,96 ммоль) и основание Хюнига (0,248 мл, 1,92 ммоль) в DMSO (5 мл), нагревали при температуре 50°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали и разбавляли, добавляя EtOAc (40 мл), и промывали водой (100 мл), насыщенный водный раствор NaCl (50 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 24g Gold, элюент: градиент 2-8% MeOH в DCM) с получением метил-2-(4-(3-(3-фтор-4-(2-(3-(гидрокси)метил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)фенокси)пропил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат (287 мг, 59%) в форме белого твердого вещества.

ЖХ-МС: tR=0,76, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=501,4.

Промежуточное соединение 54: 2-(4-(2-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)-2-фторфенил)-1-(3-(гидрокси)метил)азетидин-1-он.



Стадия 1: 2-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этан-1-ол.



Смесь, содержащую 2-(пиперидин-4-ил)этан-1-ол (730 мг, 5,65 ммоль), 2-хлор-5-этилпиримидин (846 мг, 5,93 ммоль), и основание Хюнига (1,48 мл, 8,48 ммоль) в DMSO (10 мл), нагревали при температуре 110°C в течение ночи. Смесь охлаждали и выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×25 мл); объединенные этилацетатные слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 40g Gold, элюент: градиент 0-100% EtOAc в смеси изомеров гептана (6 объемов колонки), затем выдерживали 100% EtOAc (4 объемов колонки) с получением 2-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этан-1-ола (1,3 г, 97%) в форме желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,17 (s, 2H), 4,70 (d, J=13,3 Гц, 2H), 3,74 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,87 (t, J=12,9 Гц, 2H), 2,46 (q, J=7,6 Гц, 2H), 1,79 (d, J=13,8 Гц, 2H), 1,72 (dtt, J=11,1, 7,1, 3,9 Гц, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,25-1,15 (m, 5H).

ЖХ-МС: tR=1,17, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=236,2.

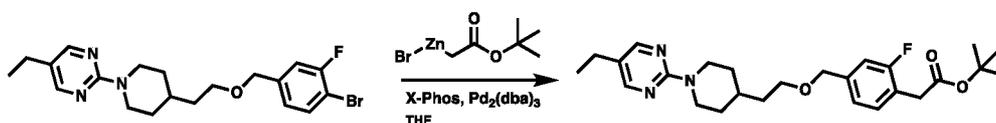
Стадия 2: 2-(4-(2-((4-бром-3-фторбензил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-5-этилпиримидин.



В раствор, содержащий 2-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этан-1-ол (600 мг, 2,55 ммоль) в DMF (5 мл), добавляли гидрид натрия (132 мг 60% дисперсии в масле, 3,3 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. В полученную смесь добавляли 4-бром-3-фторбензилбромид (750 мг, 2,81 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (40 мл); органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl (30 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 24g Gold, элюент: градиент 0-20% EtOAc в смеси изомеров гептана с получением 2-(4-(2-((4-бром-3-фторбензил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-5-этилпиримидина (615 мг, 57%) в форме белого твердого вещества.

ЖХ-МС: tR=1,42, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=422,2/424,2.

Стадия 3: трет-бутил-2-(4-((2-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)-2-фторфенил)ацетат.



Смесь, содержащую 2-(4-(2-((4-бром-3-фторбензил)окси)этил)пиперидин-1-ил)-5-этилпиримидин (615 мг, 1,46 ммоль) и бромид 2-трет-бутоксипропан-1-ила (8,8 мл 0,5 М раствора в диэтиловом эфире, 4,38 ммоль), кислород удаляли посредством барботирования азота в течение 10 мин, затем добавляли дициклогексил-2-[[2,4,6-три(пропан-2-ил)фенил]фенил]фосфан (X-PHOS) (70 мг, 0,146 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (67 мг, 0,073 ммоль) и удаление кислорода продолжали в течение 10 мин. Смесь нагревали при температуре 50°C в течение ночи, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь гасили посредством добавления метанола (3 мл) и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 24g Gold, элюент: градиент 0-20% EtOAc в смеси изомеров гептана (8 объемов колонки), затем выдерживали 20% EtOAc в смеси изомеров гептана (5 объемов колонки)) с получением трет-бутил-2-(4-((2-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)-2-фторфенил)ацетат (460 мг, 69%) в форме желтого масла.

ЖХ-МС: tR=1,48, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=458,4.

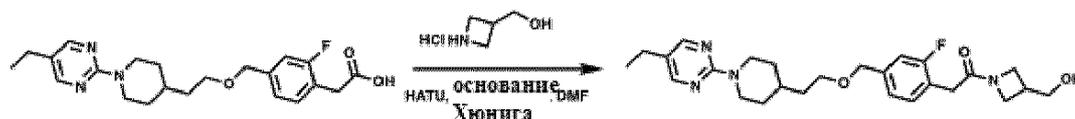
Стадия 4: 2-(4-((2-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)-2-фторфенил)уксусная кислота.



Смесь, содержащую трет-бутил-2-(4-((2-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)-2-фторфенил)ацетат (460 мг, 1 ммоль) и хлористый водород (10 мл 4 М раствора в диоксане, 40 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и смесь испаряли с получением 2-(4-((2-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)-2-фторфенил)уксусной кислоты (405 мг, 100%).

ЖХ-МС: tR=0,69, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=402,3.

Стадия 5: 2-(4-((2-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)-2-фторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он.

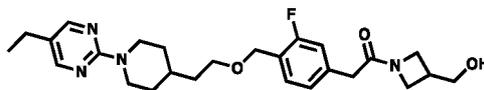


В раствор, содержащий 2-(4-((2-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)-2-фторфенил)уксусную кислоту (405 мг, 1 ммоль) и азетидин-3-метанолгидрохлорид (188 мг, 1,5 ммоль) в DMF (4 мл), добавляли HATU (578 мг, 1,5 ммоль) и основание Хюнига (0,7 мл, 4 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Смесь разбавляли, добавляя EtOAc (40 мл), промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (30 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 24g Gold, элюент: градиент 2-10% MeOH в DCM (8 объемов колонки), затем выдерживали 10% MeOH в DCM (5 объемов колонки)) с получением 2-(4-((2-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)-2-фторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он.

ил)этан-1-она (440 мг, 92%) в форме беловатого твердого вещества.

ЖХ-МС: tR=1,52, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=471,4.

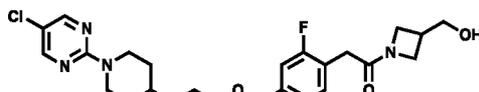
Промежуточное соединение 55: 2-(4-((2-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)-3-фторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он.



Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 54; заменяли 4-бром-3-фторбензилбромид на 4-бром-2-фторбензилбромид на стадии 2 с получением 2-(4-((2-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этокси)метил)-3-фторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-она.

ЖХ-МС: tR=1,51, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=471,4.

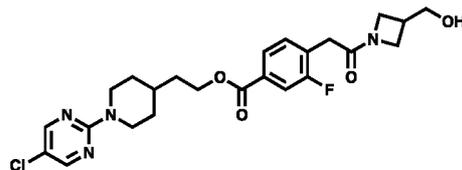
Промежуточное соединение 56: 2-(4-((3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)метил)-2-фторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он.



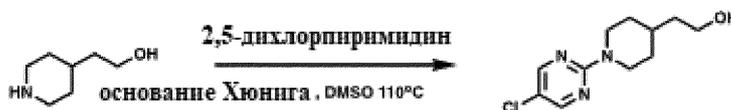
Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 54; заменяли 2-(1-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этан-1-ол на 3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропан-1-ол на стадии 2 с получением 2-(4-((3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)метил)-2-фторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-она.

ЖХ-МС: tR=1,51, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=471,4.

Промежуточное соединение 57: 2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этил-3-фтор-4-(2-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)бензоат.



Стадия 1: 2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этан-1-ол.



Смесь, содержащую 2-(пиперидин-4-ил)этан-1-ол (1 г, 7,74 ммоль), 2,5-дихлорпиримидин (1,15 г, 7,74 ммоль) и основание Хюнига (2,02 мл, 11,6 ммоль) в DMSO (10 мл), нагревали при температуре 50°C в течение 72 ч. Смесь охлаждали и разбавляли, добавляя EtOAc (40 мл), промывали водой (100 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 40g Gold, элюент: градиент 0-100% EtOAc в гептане) с получением 2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этан-1-ола (1,48 г, 79%) в форме белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,20 (s, 2H), 4,67 (ddt, J=13,4, 4,5, 2,0 Гц, 2H), 3,73 (td, J=6,6, 4,9 Гц, 2H), 2,87 (ddd, J=13,3, 12,3, 2,7 Гц, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,73 (ddt, J=11,1, 7,0, 3,3 Гц, 1H), 1,55 (q, J=6,6 Гц, 2H), 1,34 (t, J=5,0 Гц, 1H), 1,19 (tdd, J=12,8, 11,1, 4,1 Гц, 2H).

Стадия 2: 2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этил-4-бром-3-фторбензоат.

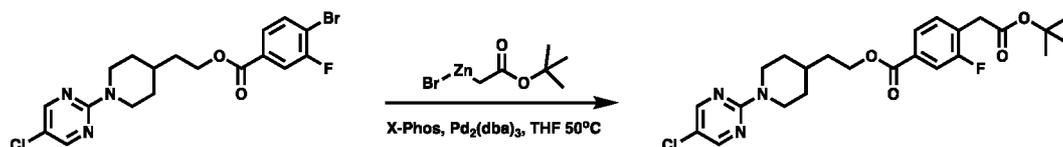


Смесь, содержащую 2-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]этанол (500 мг, 2,07 ммоль) и 4-бром-3-фторбензойную кислоту (498 мг, 2,27 ммоль) в DMF (10 мл), обрабатывали, используя HATU (1,18 г, 3,1 ммоль) и DMAP (379 мг, 3,1 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли, добавляя EtOAc (50 мл), промывали водой (100 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 40g Gold, элюент: градиент 0-100% EtOAc в гептане) с получением 2-(1-(5-

хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этил-4-бром-3-фторбензоата (500 мг, 55%).

ЖХ-МС: Rt=1,69, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=442,1/444,1.

Стадия 3: 2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этил-4-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-фторбензоат.



Из смеси, содержащей (4-бром-3-фторфенил) 3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропаноат (N32-27, 208 мг, 0,47 ммоль) и бромид 2-трет-бутокси-2-оксоэтилцинка (2,8 мл 0,5 М раствора в диэтиловом эфире, 1,41 ммоль), удаляли кислород посредством барботирования газообразного азота в течение 10 мин, затем добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (21 мг, 0,024 ммоль) и X-phos (22 мг, 0,047 ммоль), и барботирование газообразного азота продолжали в течение следующих 10 мин. Смесь нагревали при температуре 50°C в течение 5 ч, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Смесь испаряли и остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 40G GOLD, элюент: градиент 0-30% EtOAc в гептане) с получением 2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этил-4-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-фторбензоата (269 мг, 49%) в форме светложелтого масла, которое затвердевало при выдерживании.

ЖХ-МС: tR=1,74, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=478,4.

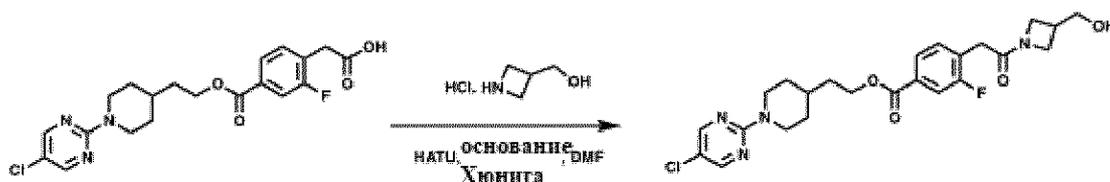
Стадия 4: 2-(4-((2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этокси)карбонил)-2-фторфенил)уксусная кислота.



В раствор, содержащий 2-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]этил-4-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)-3-фтор-бензоат (269 мг, 0,563 ммоль) в DCM (3 мл), добавляли TFA (0,862 мл, 11,26 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин затем смесь испаряли с получением 2-(4-((2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этокси)карбонил)-2-фторфенил)уксусная кислота (237 мг, 100%).

ЖХ-МС: tR=1,06, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=422,2.

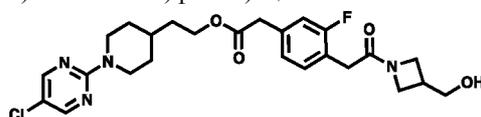
Стадия 5: 2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этил-3-фтор-4-(2-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)бензоат.



В смесь, содержащую 2-[4-[2-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]этоксикарбонил]-2-фторфенил]уксусную кислоту (237 мг, 0,562 ммоль) и азетидин-3-метанолгидрохлорид (104 мг, 0,843 ммоль) в DMF (3 мл), добавляли HATU (320 мг, 0,843 ммоль) и основание Хюнига (0,491 мл, 2,81 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли, добавляя EtOAc (20 мл), и промывали водой (30 мл), насыщенный водный раствор NaCl (10 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 24g Gold, элюент: градиент 2-10% MeOH в DCM с получением 2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этил-3-фтор-4-(2-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)бензоат (264 мг, 95%) в форме белого твердого вещества.

ЖХ-МС: tR=1,80, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=491,3.

Промежуточное соединение 58: 2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этил-2-(3-фтор-4-(2-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)фенил)ацетат.

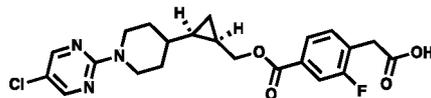


Получали с применение процедур, описанных для получения промежуточного соединения 57; заменяли 4-бром-3-фтор-бензойную кислоту на 2-(4-бром-3-фторфенил)уксусную кислоту на стадии 2 с получением 2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)этил-2-(3-фтор-4-(2-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-

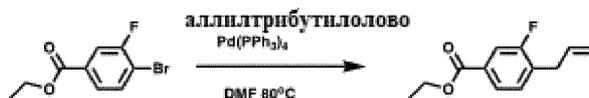
ил)-2-оксоэтил)фенил)ацетата.

ЖХ-МС: tR=0,78, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=505,3.

Промежуточное соединение 59: 2-(4-(((1R,2R)-2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)метокси)карбонил)-2-фторфенил)уксусная кислота.



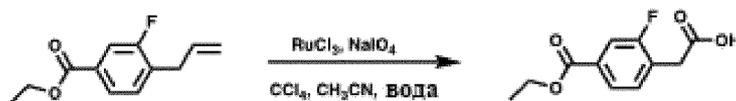
Стадия 1: этил-4-аллил-3-фторбензоат.



В раствор, содержащий этил-4-бром-3-фторбензоат (7,0 г, 28 ммоль) в DMF (180 мл), добавляли аллилтрибутилово (11 г, 34 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,6 г, 1,4 ммоль). Смесь нагревали при температуре 80°C в течение 12 ч. Охлажденную реакционную смесь гасили посредством добавления CsF (7,0 г) и воды (200 мл), затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (200 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×200 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (элюент: смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении от 50:1 до 40:1) с получением этил-4-аллил-3-фторбензоата (4,8 г, 80%) в форме желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,78 (dd, J=1,6, 1,2 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=1,2, 1,2 Гц, 1H), 7,27 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,11 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,46 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,4 (m, 3H).

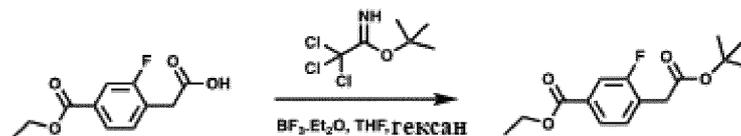
Стадия 2: 2-(4-(этоксикарбонил)-2-фторфенил)уксусная кислота.



В раствор, содержащий этил-4-аллил-3-фторбензоат (4,8 г, 23 ммоль) в смеси CCl<sub>4</sub> (20 мл), CH<sub>3</sub>CN (20 мл) и воды (30 мл), добавляли NaIO<sub>4</sub> (25 г, 0,12 моль) и RuCl<sub>3</sub> (0,70 г, 3,5 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили посредством добавления Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (100 мл) и подкисляли до pH 5 посредством добавления раствора 1 н. HCl. Полученную в результате смесь фильтровали, и фильтрат разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали с применением смеси DCM и MeOH в соотношении 10:1 (2×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 2-(4-(этоксикарбонил)-2-фторфенил)уксусной кислоты (3,2 г, 61%) в форме желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,82 (dd, J=1,6, 1,2 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=1,6, 1,2 Гц, 1H), 7,35 (t, J=15,2 Гц, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,4 (m, 3H).

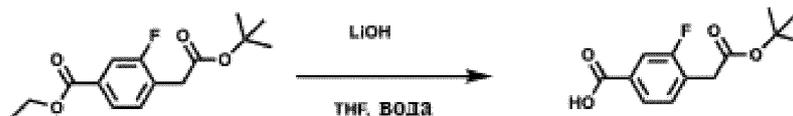
Стадия 3: этил-4-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-3-фторбензоат.



В раствор, содержащий 2-(4-(этоксикарбонил)-2-фторфенил)уксусную кислоту (1,1 г, 4,9 ммоль) в THF (15 мл) и гексан (15 мл) и охлаждаемый в ванне со льдом, добавляли трет-бутил 2,2,2-трихлорацетимидат (2,1 г, 9,7 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 15 мин. В полученную смесь добавляли BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (69 мг, 0,49 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при температуре 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и воды (20 мл) при температуре 0°C. Смесь экстрагировали с применением EtOAc (2×20 мл); объединенные этилацетатные слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×15 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток суспендировали в петролейном эфире, фильтровали, и фильтрат испаряли с получением этил-4-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-3-фторбензоата (1,3 г, 93%) в форме желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,80 (dd, J=1,2, 1,2 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=1,6, 1,6 Гц, 1H), 7,34 (t, J=15,2 Гц, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (m, 3H).

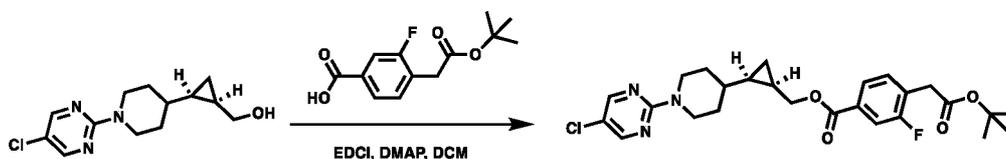
Стадия 4: 4-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-фторбензойная кислота.



В раствор, содержащий этил-4-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-фторбензоат (1,3 г, 4,6 ммоль) в смеси THF (12 мл) и воды (3 мл), добавляли моногидрат LiOH (480 мг, 12 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (2×20 мл). Водную фазу подкисляли до pH 5 посредством добавления раствора 1 н. HCl и экстрагировали с применением EtOAc (2×20 мл); Объединенные этилацетатные слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли с получением 4-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-фторбензойной кислоты (590 мг, 50%) в форме желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,87 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,79 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,39 (t, J=14,8Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

Стадия 5: ((1R,2R)-2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)метил-4-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-фторбензоат.



В раствор, содержащий ((1R,2R)-2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)метанол (промежуточное соединение 16, 270 мг, 1,0 ммоль) в DCM (5 мл), добавляли DMAP (250 мг, 2,0 ммоль), EDCI (390 мг, 2,0 ммоль) и 4-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-фторбензойную кислоту (260 мг, 1,0 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (2×20 мл); объединенные этилацетатные слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (30 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством обращеннофазовой препаративной ВЭЖХ с получением ((1R,2R)-2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)метил-4-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-фторбензоата (310 мг, 60%) в форме желтого масла.

ЖХ-МС: tR=1,103, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=504,1.

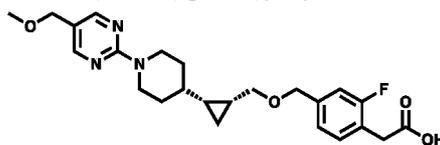
Стадия 6: 2-(4-(((1R,2R)-2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)метокси)карбонил)-2-фторфенил)уксусная кислота.



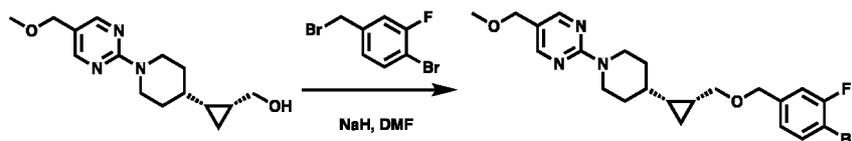
В раствор, содержащий ((1R,2R)-2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)метил-4-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-фторбензоат (320 мг, 0,62 ммоль) в DCM (9,3 мл), добавляли TFA (4,8 г, 42 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали с применением DCM (2×30 мл); объединенные дихлорметановые слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством обращеннофазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(4-(((1R,2R)-2-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)метокси)карбонил)-2-фторфенил)уксусной кислоты (220 мг, 80%) в форме желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,24 (s, 2H), 7,83 (dd, J=1,6, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=1,6, 1,2 Гц, 1H), 7,47 (t, J=15,2 Гц, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,36 (m, 4H), 0,81 (m, 2H), 0,25 (m, 1H).

Промежуточное соединение 60: 2-(2-фтор-4-(((1R,2R)-2-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)метокси)метил)фенил)уксусная кислота.



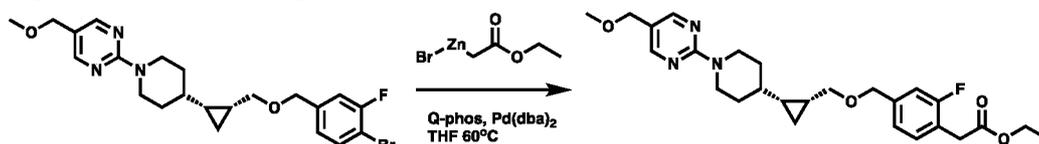
Стадия 1: 2-(4-(((1R,2R)-2-(((4-бром-3-фторбензил)окси)метил)циклопропил)пиперидин-1-ил)-5-(метоксиметил)пиримидин.



В раствор, содержащий ((1R,2R)-2-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)метанол (промежуточное соединение 17, 2 г, 7,2 ммоль) в DMF (20 мл) и охлаждаемый при температуре 0°C, добавляли гидрид натрия (430 мг 60% дисперсии, 11 ммоль), а затем в капельном режиме добавляли раствор 1-бром-4-(3-фторфенил)этанон (3,9 г, 14 ммоль) в DMF (40 мл). После завершения добавления смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин, а затем при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь гасили посредством добавления насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl (200 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (2×200 мл); объединенные этилацетатные слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×10 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством обращеннофазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(4-(((1R,2R)-2-(((4-бром-3-фторбензил)окси)метил)циклопропил)пиперидин-1-ил)-5-(метоксиметил)пиримидина (2,0 г, 60%) в форме белого твердого вещества.

ЖХ-МС: tR=0,939, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=464,2.

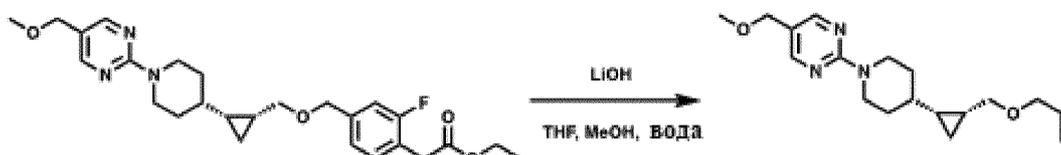
Стадия 2: этил-2-(2-фтор-4-(((1R,2R)-2-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)метокси)метил)фенил)ацетат.



В раствор, содержащий 2-(4-(((1R,2R)-2-(((4-бром-3-фторбензил)окси)метил)циклопропил)пиперидин-1-ил)-5-(метоксиметил)пиримидин (0,9 г, 1,9 ммоль) в THF (10 мл), добавляли Pd(dba)<sub>2</sub> (170 мг, 0,29 ммоль), Q-phos (140 мг, 0,19 ммоль) и бром-(2-этокси-2-оксо-этил)цинк (4,8 мл 1,2 М раствора, 5,7 ммоль) в атмосфере азота. После этого полученную в результате смесь нагревали при температуре 60°C в течение 12 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтровали, и фильтрат разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (2×50 мл), объединенные этилацетатные слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×40 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния и элюента, представляющего собой смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении от 10:1 до 3:1. Продукт дополнительно очищали посредством обращеннофазовой препаративной ВЭЖХ с получением этил-2-(2-фтор-4-(((1R,2R)-2-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)метокси)метил)фенил)ацетата (0,8 г, 70%) в форме красного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,27 (s, 2H), 7,31 7,26 (m Ш), 7,14-7,09 (m, 2H), 4,71-4,62 (m, 2H), 4,60-4,45 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,72-3,64 (m, 3H), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,91-2,77 (m, 2H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,36-1,25 (m, 4H), 1,23-1,21 (m, 3H), 1,15-1,05 (m, 1H), 0,73-0,68 (m, 1H), 0,12-0,02 (m, 1H).

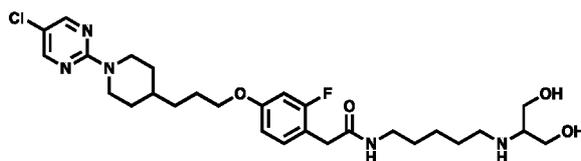
Стадия 3: 2-(2-фтор-4-(((1R,2R)-2-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)метокси)метил)фенил)уксусная кислота.



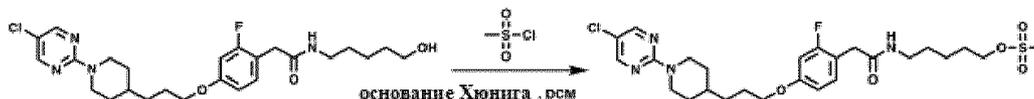
В раствор, содержащий этил-2-(2-фтор-4-(((1R,2R)-2-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)метокси)метил)фенил)ацетат (70 мг, 0,15 ммоль) в THF (1 мл), MeOH (1 мл) и воду (1 мл), добавляли гидроксид лития (12 мг, 0,50 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь испаряли, и остаток подкисляли до pH 6-7 посредством добавления раствора 1 н. HCl и экстрагировали с применением EtOAc (2×25 мл). Объединенные этилацетатные слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×20 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли с получением 2-(2-фтор-4-(((1R,2R)-2-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)метокси)метил)фенил)уксусной кислоты (0,1 г, без очистки) в форме красного масла.

ЖХ-МС: tR=0,890, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=444,2.

Пример 1. 2-[4-[3-[1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-N-[5-[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]амино]пентил]ацетамид.



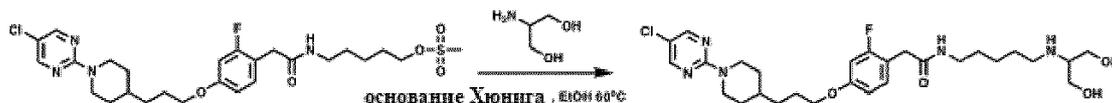
Стадия 1: 5-(2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)ацетамидо)пентилметансульфонат.



В раствор, содержащий 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)-N-(5-гидроксипентил)ацетамид (промежуточное соединение 32, 426 мг, 0,87 ммоль) в DCM (10 мл), добавляли основание Хюнига (181 мкл, 1,04 ммоль), а затем метансульфонилхлорид (74 мкл, 0,95 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли дополнительным количеством DCM (20 мл), промывали водой (30 мл), насыщенным водным раствором NaCl (20 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли с получением 5-(2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)ацетамидо)пентилметансульфоната (486 мг, 98%) в форме белого твердого вещества.

ЖХ-МС: tR=1,28, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=571,3.

Стадия 2: 2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-N-[5-[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]амино]пентил]ацетамид.



Смесь, содержащую 5-(2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)ацетамидо)пентилметансульфонат (60 мг, 0,105 ммоль), 2-амино-1,3-пропандиол (48 мг, 0,525 ммоль) и основание Хюнига (18,3 мкл, 0,105 ммоль) в EtOH (2 мл), нагревали при температуре 80°C в течение 72 ч. Смесь охлаждали, обрабатывали муравьиной кислотой (100 мл) и испаряли. Остаток очищали посредством обращеннофазовой колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 15,5g C18 Gold, элюент: градиент 10-100% CH<sub>3</sub>CN в воде + 0,5% муравьиной кислоты) с получением 2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-N-[5-[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]амино]пентил]ацетамида (33 мг, 55%) в форме белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,38 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,96 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,18 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=11,9, 2,5 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 4,58 (dt, J=13,3, 3,2 Гц, 2H), 3,95 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,53 (dd, J=11,4, 5,1 Гц, 2H), 3,48 (dd, J=11,3, 5,5 Гц, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,04 (q, J=6,6 Гц, 2H), 2,88 (td, J=12,8, 2,6 Гц, 2H), 2,81 (p, J=5,3 Гц, 1H), 2,76 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,51 (p, J=1,9 Гц, 2H), 1,79-1,70 (m, 4H), 1,58 (ddt, J=11,1, 7,5, 3,9 Гц, 0H), 1,52 (p, J=7,8 Гц, 2H), 1,45-1,33 (m, 4H), 1,28 (qd, J=12,1, 10,1, 5,5 Гц, 2H), 1,06 (qd, J=12,3, 4,1 Гц, 2H).

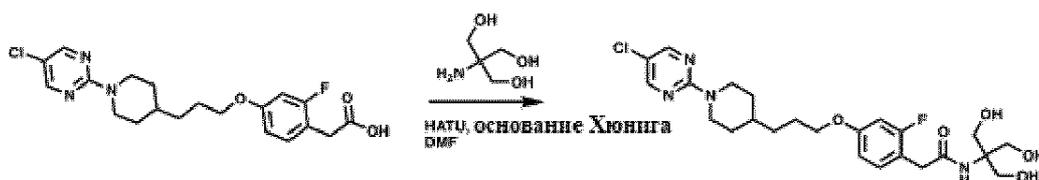
ЖХ-МС: tR=1,56, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=566,4.

Следующие соединения в табл. P1 были получены с применением процедур, аналогичных процедурам, описанным в примере 1, с применением соответствующих исходных материалов.

Таблица P1

Пример №	[M+H] <sup>+</sup>
2	576,4
3	656,5
4	602,6

Пример 5. 2-[4-[3-[1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-N-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]ацетамид.



В раствор, содержащий 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)уксусную кислоту (промежуточное соединение 1, 70 мг, 0,17 ммоль) в DMF (1 мл), добавляли 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол (31 мг, 0,25 ммоль), HATU (98 мг, 0,25 ммоль) и основание Хюнига (90 мкл, 0,5 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл), промывали водой (80 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (30 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 12g Gold, элюент: 2-8% MeOH в DCM) с получением 2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-N-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]ацетамида (15 мг, 17%) в форме белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,20 (s, 2H), 7,15 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,67 (dd, J=8,4, 2,6 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=11,7, 2,5 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,67 (dp, J=13,4, 2,0 Гц, 2H), 3,94 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,76 (t, J=6,3 Гц, 3H), 3,61 (d, J=6,2 Гц, 6H), 3,56-3,54 (m, 2H), 2,86 (td, J=13,0, 12,6, 2,7 Гц, 2H), 1,86-1,74 (m, 4H), 1,57 (dt, J=10,7, 6,9, 3,9 Гц, 1H), 1,47-1,39 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 2H).

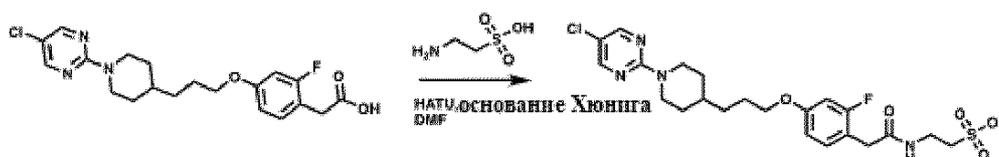
ЖХ-МС: tR=0,91, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=511,3.

Следующие соединения в табл. P2 были получены с применением процедур, аналогичных процедурам, описанным в примере 5, с применением соответствующих исходных материалов.

Таблица P2

Пример №	[M+H] <sup>+</sup>
6	529,3
7	523,3
8	537,4
9	507,2

Пример 10. 2-[[2-[4-[3-[1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]этансульфоная кислота.



В раствор, содержащий 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)уксусную кислоту (промежуточное соединение 1, 50 мг, 0,12 ммоль) в DMF (0,5 мл), добавляли 3-аминопропансульфоную кислоту (23 мг, 0,18 ммоль), HATU (73 мг, 0,18 ммоль) и основание Хюнига (44 мкл, 0,25 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь подкисляли посредством добавления муравьиной кислоты (0,2 мл) и немедленно очищали посредством обращеннофазовой хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP C18 15,5g, элюент: градиент 10-100% ацетонитрил в воде +0,1% муравьиной кислоты) с получением 2-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]этансульфоной кислоты (15 мг, 24%).

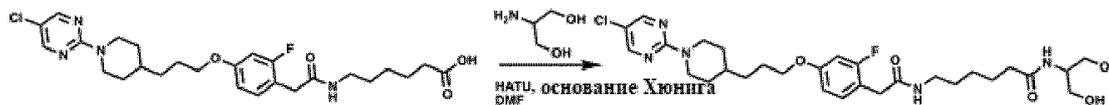
ЖХ-МС: tR=0,79, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=515,2.

Следующие соединения в табл. P3 были получены с применением процедур, аналогичных процедурам, описанным в примере 10, с применением соответствующих исходных материалов.

Таблица P3

Пример №	[M+H] <sup>+</sup>
11	529,2
12	543,3
13	528,2
14	542,3
15	500,4
16	613,5

Пример 17. 6-[[2-[4-[3-[1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]-N-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]гексанамид.



В раствор, содержащий 6-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]гексановую кислоту (промежуточный 21, 50 мг, 0,096 ммоль) в DMF (1,5 мл), добавляли 2-амино-1,3-пропандиол (13 мг, 0,144 ммоль), HATU (55 мг, 0,144 ммоль) и основание Хюнига (33 мкл, 0,19 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение в течение ночи. Смесь разбавляли, добавляя EtOAc (20 мл), промывали водой (70 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (40 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением геля диоксида кремния (Teledyne Isco: SNAP 4g Gold, элюент: градиент 2-8% MeOH в DCM) с получением 6-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]-N-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]гексанамида (12 мг, 21%) в форме белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,38 (s, 2H), 7,93 (t, J=5,7 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,18 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=11,9, 2,5 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 4,62-4,53 (m, 4H), 3,95 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,70 (dt, J=7,9, 5,5 Гц, 1H), 3,39 (t, J=5,6 Гц, 4H), 3,35 (s, 2H), 3,02 (q, J=6,6 Гц, 2H), 2,88 (td, J=12,8, 2,7 Гц, 2H), 2,07 (t, J=7,5 Гц, 2H), 1,74 (ddd, J=14,8, 8,7, 4,9 Гц, 4H), 1,58 (m, 1H), 1,48 (p, J=7,6 Гц, 2H), 1,37 (dp, J=14,9, 7,1 Гц, 4H), 1,23 (td, J=8,5, 3,8 Гц, 2H), 1,06 (qd, J=12,3, 4,1 Гц, 2H).

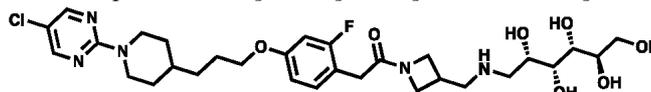
ЖХ-МС: tR=0,94, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=594,4.

Следующие соединения в табл. P4 были получены с применением процедур, аналогичных процедур, описанным в примере 17, с применением соответствующих исходных материалов.

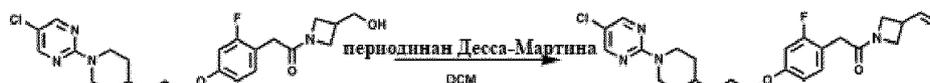
Таблица P4

Пример №	[M+H] <sup>+</sup>	Пример №	[M+H] <sup>+</sup>	Пример №	[M+H] <sup>+</sup>
18	624,4	26	612,4	34	626,4
19	552,3	27	690,4	35	622,4
20	582,24	28	564,5	36	640,4
21	566,3	29	594,5	37	654,4
22	596,3	30	594,5	38	668,5
23	580,3	31	696,4	39	664,5
24	610,3	32	608,5	40	615,5
25	606,3	33	608,5	41	622,5

Пример 42. 2-[4-[3-[1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон.



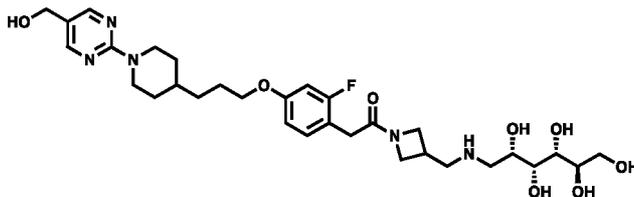
Стадия 1: 1-(2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)ацетил)азетидин-3-карбальдегид.



В раствор, содержащий 2-(4-(3-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)-2-фторфенил)-



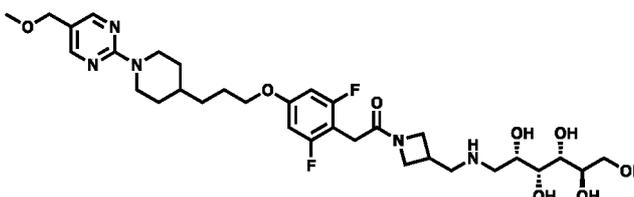
Пример 93. 2-[2-Фтор-4-[3-[1-[5-(гидроксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]пропокси]фенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон.



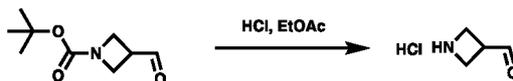
Получали с применением процедур, описанных для получения в примере 42; заменяли промежуточное соединение 37 на промежуточное соединение 52 на стадии 1 и добавляли водный раствор гидроксида лития (8 экв.) перед очисткой на стадии 2 для удаления трет-бутилдиметилсилил группа с получением 2-[2-фтор-4-[3-[1-[5-(гидроксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]пропокси]фенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанона.

ЖХ-МС: tR=1,17, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=636,5.

Пример 94. 2-(2,6-Дифтор-4-(3-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)-1-(3-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)метил)азетидин-1-ил]этан-1-он.

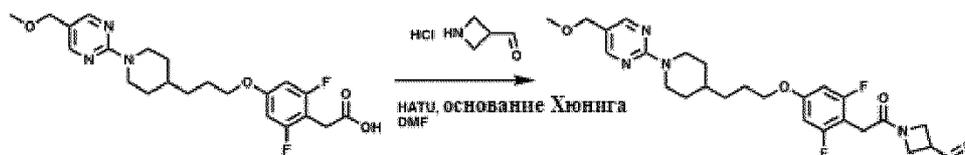


Стадия 1: гидрохлорид азетидин-3-карбальдегида.



В раствор, содержащий трет-бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилат (0,25 г, 1,4 ммоль) в EtOAc (2,5 мл), добавляли HCl (2,5 мл 4 М раствора в EtOAc), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь испаряли с получением гидрохлорида азетидин-3-карбальдегида (160 мг, неочищенный) в форме желтого масла.

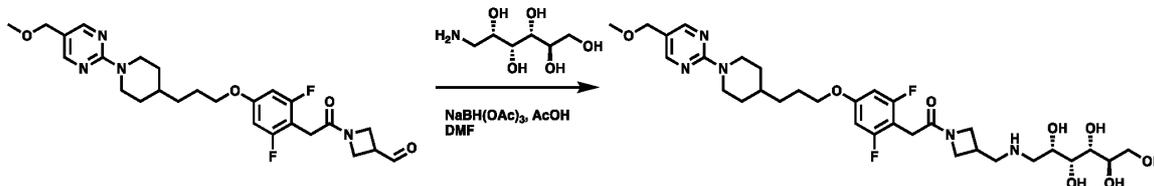
Стадия 2: 1-(2-(2,6-дифтор-4-(3-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)ацетил)азетидин-3-карбальдегид.



В раствор, содержащий 2-(2,6-дифтор-4-(3-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)уксусную кислоту (промежуточное соединение 12, 170 мг, 0,39 ммоль) в DMF (2 мл), добавляли HATU (180 мг, 0,47 ммоль), основание Хюнига (200 мг, 1,6 ммоль) и гидрохлорид азетидин-3-карбальдегида (95 мг, 0,78 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (10 мл), органический слой испаряли и немедленно очищали посредством препаративной ТСХ (элюент: этилацетат) с получением 1-(2-(2,6-дифтор-4-(3-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)ацетил)азетидин-3-карбальдегида (20 мг, 6%) в форме белого твердого вещества.

ЖХ-МС: tR=0,814, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=503,2.

Стадия 3: 2-(2,6-дифтор-4-(3-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)-1-(3-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)метил)азетидин-1-ил]этан-1-он.



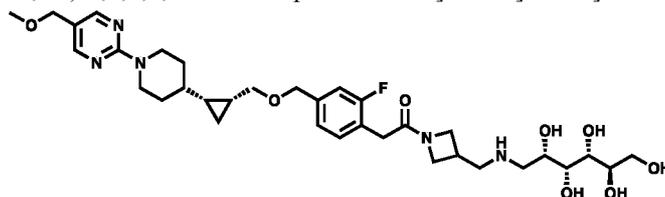
В смесь, содержащую 1-(2-(2,6-дифтор-4-(3-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)ацетил)азетидин-3-карбальдегид (20 мг, 40 мкмоль) и D-глюкамин (11 мг, 60 мкмоль) в

DMF (0,3 мл), добавляли уксусную кислоту (12 мг, 0,2 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (13 мг, 60 мкмоль), и перемешивание продолжали в течение 12 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат немедленно очищали посредством обращеннофазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(2,6-дифтор-4-(3-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропокси)фенил)-1-(3-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)метил)азетидин-1-ил)этан-1-она (3,9 мг, 11%) в форме белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,27 (s, 2H), 6,57 (br d, J=9,3 Гц, 2H), 4,72 (br d, J=14,1 Гц, 2H), 4,58 (br s, 1H), 4,45 (t, J=8,3 Гц, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,16 (br t, J=9,2 Гц, 1H), 4,04 (br s, 2H), 3,97 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,85 (br d, J=4,5 Гц, 1H), 3,79 (br d, J=9,7 Гц, 2H), 3,73-3,61 (m, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,15 (br s, 2H), 3,02 (br s, 1H), 2,90 (br t, J=12,2 Гц, 2H), 1,88-1,76 (m, 4H), 1,61 (br s, 1H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,21-1,09 (m, 2H).

ЖХ-МС: tR=0,704, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=668,3.

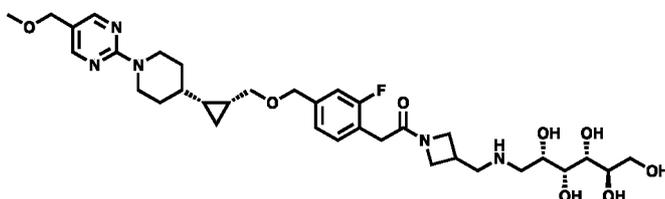
Пример 95. (1R,2R)-2-[1-(5-Хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]циклопропил]метил-3-фтор-4-[2-оксо-2-[3-[[[рац-(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этил]бензоат.



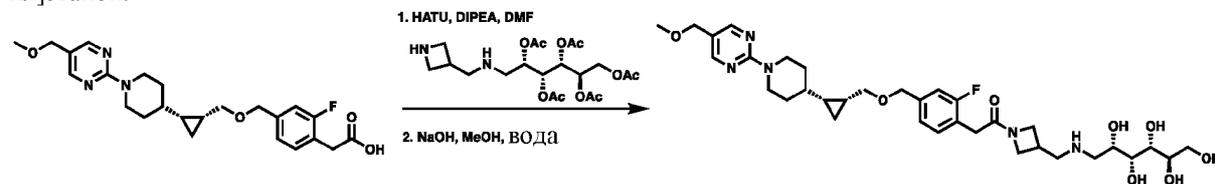
Получали с применение процедур, описанных для получения в примере 94; заменяли промежуточное соединение 12 на промежуточное соединение 59 на стадии 2 с получением (1R,2R)-2-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]циклопропил]метил-3-фтор-4-[2-оксо-2-[3-[[[рац-(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этил]бензоата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,48 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,83 (dd, J=1,6, 1,2 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=1,6, 1,2 Гц, 1H), 7,47 (t, J=15,2 Гц, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,58 (m, 3H), 4,07 (m, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,66 (m, 5H), 3,35 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 1,32 (m, 5H), 0,82 (m, 2H), 0,25 (m, 1H).

Пример 96. 2-[2-Фтор-4-[[1-(1R,2R)-2-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]циклопропил]метоксиметил]фенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон.



Стадия 1: 2-[2-фтор-4-[[1-(1R,2R)-2-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]циклопропил]метоксиметил]фенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон.



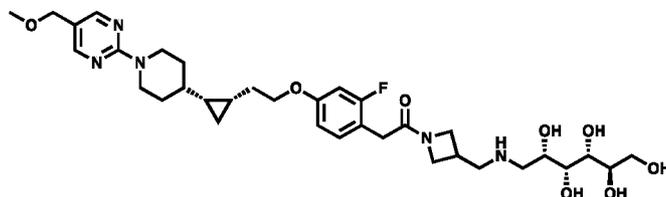
В раствор, содержащий 2-(2-фтор-4-(((1R,2R)-2-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)метокси)метил)фенил)уксусную кислоту (промежуточное соединение 60, 64 мг, 0,14 ммоль) и (2R,3R,4R,5S)-6-((азетидин-3-илметил)амино)гексан-1,2,3,4,5-пентаилпентаацетат (44 мг, 96 мкмоль) в DMF (1 мл), добавляли HATU ((44 мг, 0,11 ммоль) и основание Хюнига (25 мг, 0,19 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли, добавляя MeOH (1 мл) и воду (1 мл), а затем добавляли гидроксид натрия (19 мг, 0,48 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 96 ч. Смесь испаряли, и остаток обрабатывали раствором 1 н. HCl (6 мл), фильтровали, и фильтрат очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 2-[2-фтор-4-[[1-(1R,2R)-2-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]циклопропил]метоксиметил]фенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанона (23 мг, 35%) в форме белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,27 (s, 2H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,20-7,05 (m, 2H), 4,75-4,55 (m, 3H),

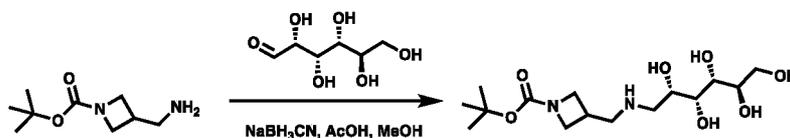
4,53-4,38 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,20-4,12 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,74-3,62 (m, 4H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 2H), 3,07-2,95 (m, 1H), 2,94-2,73 (m, 2H), 2,06-1,93 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,37-0,97 (m, 4H), 0,82-0,55 (m, 2H), 0,09-0,03 (m, 1H).

ЖХ-МС: tR=0,789, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=676,5

Пример 97. 2-[2-Фтор-4-[2-[рац-(1S,2R)-2-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]циклопропил]этокси]фенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон.



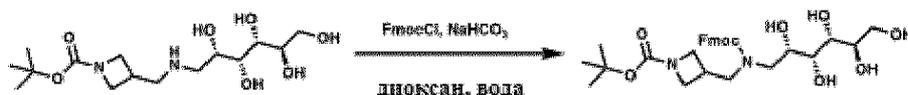
Стадия 1: трет-бутил-3-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат.



В раствор, содержащий трет-бутил-(3-аминометил)азетидин-1-карбоксилат (50 г, 269 ммоль) в смеси MeOH (500 мл) и уксусной кислоты (25 мл), добавляли D-глюкозу (58,04 г, 322 ммоль), а затем цианоборогидрид натрия (33,74 г, 537 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь испаряли с получением трет-бутил-3-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилата, который использовали на следующей стадии без очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ 4,25-4,05 (s, 3H), 3,91-3,71 (6H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,39 (br d, J=6,38 Гц, 2H), 3,30-3,11 (m, 2H), 3,01 (br d, J=6,25 Гц, 1H), 1,42 (s, 9H).

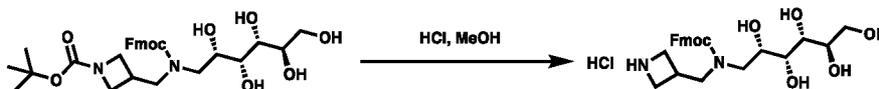
Стадия 2: трет-бутил-3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат.



В раствор, содержащий трет-бутил-3-(((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат (94,07 г, 269 ммоль) в смеси воды (1 л) и 1,4-диоксана (1,2 л), добавляли NaHCO<sub>3</sub> (47,95 г, 571 ммоль), а затем 9-флуоренилметоксикарбонилхлорид (88,59 г, 342 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат испаряли для удаления органических растворителей, оставшийся водный экстрагировали с применением EtOAc (3×500 мл); объединенные этилацетатные слои промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×500 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли. Остаток растирали со смесью МТВЕ и петролейного эфира в соотношении 1:1, фильтровали и высушивали с получением трет-бутил-3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилата (100 г, 60%) в форме белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,81 (br d, J=7,0 Гц, 2H), 7,61 (br d, J=7,13 Гц, 2H), 7,43-7,27 (m, 4H), 4,73-4,36 (m, 2H), 4,25 (brt, J=4,82 Гц, 1H), 3,96-3,49 (m, 9H), 3,23-3,06 (m, 3H), 2,85 (br s, 1H), 2,35 (br s, 1H), 1,43 s, 8H).

Стадия 3: (H-флуорен-9-илметил N-азетидин-3-илметил)-N-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]карбаматгидрохлорид.

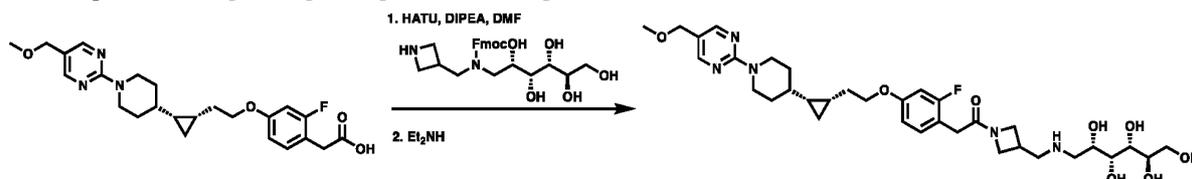


В смесь, содержащую MeOH (125 мл) и раствор 12 М HCl (125 мл), при температуре 20°C добавляли порциями трет-бутил-3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат (100 г, 175 ммоль). После завершения добавления полученную в результате смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (500 мл), экстрагировали с применением DCM (3×300 мл), и водный слой испаряли. Остаток

растворяли в MeOH (150 мл) и добавляли EtOAc (300 мл) с получением масла. Масло собирали, и операцию повторяли, в результате чего масло затвердевало. Твердое вещество разбавляли, добавляя EtOH (5 л), и нагревали при температуре 80°C в течение 30 мин. Этанольный слой собирали и испаряли с получением твердого вещества. Операцию осуществляли еще один раз с получением (Н-флуорен-9-илметил N-(азетидин-3-илметил)-N-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксишгексил]карбаматгидрохлорида (50 г, 57%) в форме светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ 7,70 (br s, 2H), 7,54-7,41 (m, 2H), 7,40-7,20 (m, 4H), 4,70-4,48 (m, 2H), 4,10-3,42 (m, 9H), 3,29-3,03 (m, 3H), 3,02-2,70 (m, 2H), 2,68-2,49 (m, 1H), 2,45-2,27 (m, 1H).

Стадия 4: 2-[2-фтор-4-[2-[рац-(1S,2R)-2-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]циклопропил]этоксифенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксишгексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанол.



В раствор, содержащий 2-(2-фтор-4-(2-((1S,2R)-2-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)этокси)фенилуксусную кислоту (промежуточное соединение 19, 100 мг, 0,23 ммоль) и (Н-флуорен-9-илметил N-(азетидин-3-илметил)-N-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксишгексил]карбаматгидрохлорид (110 мг, 0,23 ммоль) в DMF (1 мл), добавляли HATU (130 мг, 0,34 ммоль) и основание Хюнига (87 мг, 0,68 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. В полученную смесь добавляли диэтиламин (69 мкл, 0,67 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Смесь фильтровали, и фильтрат немедленно очищали посредством обращеннофазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-[2-фтор-4-[2-[рац-(1S,2R)-2-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]циклопропил]этокси]фенил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксишгексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанол (81,2 мг, 49%) в форме оранжевого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,50 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,19 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,72 (d, J=2,4 Гц, 2H), 4,74-4,66 (m, 2H), 4,41 (t, J=8,8 Гц, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,16 (t, J=9,2 Гц, 1H), 4,11-3,98 (m, 4H), 3,85 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,74-3,61 (m, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,30-3,23 (m, 2H), 3,19-3,09 (m, 2H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,96-2,83 (m, 2H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,59 (d, J=5,2 Гц, 1H), 1,41-1,26 (m, 2H), 1,24-1,12 (m, 1H), 1,03-0,90 (m, 1H), 0,73-0,56 (m, 2H), -0,03 (d, J=4,4 Гц, 1H).

ЖХ-МС: tR=0,781, ИЭР (+) m/z (M+H)<sup>+</sup>=676,4.

Следующие соединения в табл. Р6 были получены с применением процедур, аналогичных процедурам, описанным в примерах 1-97, с применением соответствующих исходных материалов.

Пример №	[M+H] <sup>+</sup>
98	654,4
99	594,5
100	654,5
101	594,5
102	608,5
103	608,5
104	666,4
105	680,4
106	694,4
107	666,4
108	618,5
109	668,5
110	652,4
111	652,5
112	614,5
113	638,5
114	668,5
115	684,5
116	698,5
117	654,5
118	640,6
119	626,5
120	666,5
121	698,4
122	652,4
123	680,4
124	698,4
125	696,5
126	714,4
127	668,5
128	686,4
129	678,5
130	696,5
131	696,4

## 046605

132	672,4
133	664,5
134	682,5
135	682,5
136	712,4
137	666,4
138	666,4
139	684,5
140	640,5
141	658,5
142	666,4
143	684,4
144	680,4
145	640,5
146	658,5
147	608,5
148	594,5
149	612,5
150	612,4
151	626,5
152	604,6
153	604,6
154	618,5
155	622,5
156	622,5
157	636,5
158	622,5
159	622,5
160	636,5
161	630,6
162	630,6
163	644,5
164	624,5
165	610,5
166	610,5
167	610,5
168	624,5
169	623,4
170	641,4
171	598,4
172	612,4

173	626,4
174	640,4
175	654,4
176	612,4
177	626,4
178	640,4
179	623,4
180	624,5
181	684,4
182	638,5
183	638,5
184	638,5
185	626,4
186	640,5
187	654,4
188	642,5
189	652,5
190	652,5

## II. Биологическая оценка.

Пример А-1. Исследование активности в лабораторных условиях.

Линия клеток, экспрессирующих GPR119.

Клетки яичника китайского хомяка линии CHO-K1, которые устойчиво экспрессируют GPR119 человек а(hGPR119), получали посредством трансфекции несущего GPR119 плазмиды, используя липофектамин 2000 (в соответствии с инструкциями производителя). Устойчивая линия клеток была установлена с применением метода предельного разведения с селективным генетицином. В ходе исследования были использованы полученные клетки, готовые для исследования и замороженные (ARF).

Исследование накопления циклического аденозинмонофосфата (сAMP).

Исследование было осуществлено в формате 384-луночного планшета с применением набора для динамического анализа сAMP Gs от компании Cisbio. Экспрессирующие hGPR119 клетки ARF размораживали, промывали и затем повторно суспендировали в стимулирующем сAMP буферном растворе при концентрации клеток, составляющей  $1,1 \times 10^6$  клеток/мл. Клетки помещали на планшет в количестве, составляющем приблизительно 10000 клеток на лунку (9 мкл на лунку). Реакционные кривые в зависимости от дозы исследованных соединений были получены с применением стимулирующего сAMP буферного раствора, содержащего 0,1% Tween 80 в четырехкратной конечной концентрации. После этого соединения помещали на планшеты с клетками с применением BRAVO (3 мкл на лунку), и планшеты инкубировали в течение 60 мин при температуре 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. В каждую лунку добавляли по 10 мкл детекторного буферного раствора, полученного согласно описанию в динамическом наборе сAMP Gs, и планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч.

Анализ времяразрешенного флуоресцентного индуктивно-резонансного переноса энергии (RT-FRET) осуществляли, используя планшетный анализатор ClarioSTAR и вычисляя соотношение между интенсивностями излучения при 665 и 620 нм, представляющее собой соотношение гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF). Соотношение HTRF для положительного (максимум) и отрицательного (минимум) контрольных образцов было использовано для нормализации данных HTRF и вычисления процентных значений активности. Значения EC<sub>50</sub> и максимальной активности были определены с применением стандартной четырехпараметрической аппроксимации.

Результаты для примерных соединений представлены в табл. 2.

Таблица 2

Соединение	Максимальная активность <sup>a</sup>	Значение EC50 <sup>b</sup>
1	+++	B
2	+++	B
3	+++	B
4	++	B
5	++	B
6	++	B
7	++	A
8	++	A
9	++	A
10	+++	C
11	+++	C
12	+++	C
13	+++	A
14	+++	A
15	++	B
16	++	B
17	+++	B
18	++	B
19	++	B
20	+++	B
21	+++	B
22	+++	B
23	+++	B
24	+++	B
25	+++	B
26	+++	A
27	++	B
28	++	B
29	+++	A
30	++	A
31	++	B
32	++	B
33	+++	B
34	+++	A
35	+++	A

## 046605

36	++	A
37	++	B
38	+++	B
39	++	B
40	++	B
41	++	B
42	++	B
43	++	A
44	+++	A
45	++	A
46	++	A
47	++	A
48	++	A
49	+++	B
50	++	A
51	+	A
52	++	B
53	+++	A
54	+++	B
55	+++	B
56	++	A
57	++	A
58	+++	B
59	++	B
60	+++	B
61	++	B
62	+++	B
63	+++	A
64	+++	A
65	++	A
67	++	A
68	+++	A
69	++	A
70	++	A
71	++	A
72	+++	A
73	++	B
74	+++	B
75	++	A
76	+++	A
77	+++	B

## 046605

78	++	A
79	++	B
80	++	B
81	++	B
82	+	B
83	++	B
84	++	B
85	++	B
86	++	B
87	++	B
88	+	C
89	+	C
90	+	B
91	++	C
92	++	B
93	+	C
94	++	B
95	++	B
96	++	B
97	++	B
98	++	A
99	+++	A
100	++	A
101	++	A
102	++	A
103	++	A
104	++	B
105	++	A
106	++	B
107	++	C
108	++	A
109	++	B
110	++	B
111	+	C
112	++	B
113	++	B
114	++	A
115	++	B
116	+++	A
117	++	B
118	++	B

## 046605

119	++	B
120	++	A
121	++	A
122	++	A
123	++	B
124	++	A
125	++	B
126	++	B
127	+++	A
128	+++	A
129	++	A
130	++	A
131	++	A
132	++	A
133	++	A
134	++	A
135	++	A
136	++	A
137	++	A
138	+	C
139	++	B
140	-	D
141	+	C
142	++	B
143	++	B
144	++	C
145	+	C
146	++	B
147	++	A
148	+++	A
149	+++	A
150	++	A
151	+++	A
152	+++	A
153	+++	A
154	++	A
155	+++	A
156	+++	A
157	+++	A
158	++	A
159	++	A

160	+++	A
161	+++	A
162	++	A
163	++	A
164	++	A
165	++	A
166	++	A
167	++	A
168	++	A
169	++	C
170	++	B
171	++	B
172	++	A
173	++	B
174	++	B
175	++	B
176	++	B
177	++	B
178	++	B
179	++	C
180	++	A
181	++	A
182	++	A
183	++	A
184	++	A
185	++	A
186	+++	A
187	++	A
188	++	A
189	++	A
190	++	A

<sup>a</sup> +++≥130%; 130%>++≥100%; 100%>+≥50%; -<50%; NT=не исследовано.

<sup>b</sup> A≤100 нм; 100 нм<B≤1000 нм; 1000 нм<C≤10000 нм; D>10000 нм.

Пример А-2. Содержание в плазме в условиях организма мыши.

Самцы мыши линии C57BL/6J в возрасте от 10 до 12 недель получали исследуемое изделие или разбавитель [0,25% мас./об. метилцеллюлозы, 5% об./об. полисорбата 80 и 0,02% мас./об. лаурилсульфата натрия в сбалансированном солевом растворе Хэнкса (все конечные концентрации)] посредством перорального введения через зонд в объеме 10 мл/кг. Животных подвергали эвтаназии с применением диоксида углерода через 7-8 ч после введения. Кровь отбирали для измерения концентрации исследуемого соединения в плазме. Концентрация несвязанного соединения была вычислена в результате умножения измеренной полной концентрации и долю свободного соединения согласно оценке связывания с белками плазмы.

Связывание с белками плазмы для изотонического фосфатного буферного раствора (PBS), содержащего 10% плазмы мышей линии C57 BL/6, было определено с применением равновесного диализа плазмы, содержащей исследуемое соединение (2 мкМ) по отношению к диализному буферному раствору (100 мМ фосфата натрия и 150 мМ NaCl). После окончания диализа (через 4 ч) аликвоты плазмы и буферного раствора были подвергнуты обработке с применением белка, и образовавшийся осадок был исследован методом жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС) в целях количественного анализа исследуемого соединения.

Результаты для примерных соединений (полное содержание в плазме и содержание несвязанного

соединения в плазме) представлены в табл. 3.

Таблица 3

Соединение	Доза (мг/кг)	Содержание (нМ) Полное содержание (несвязанное соединение)	Время после введения (час)
42	30	806 (2,4)	2
42	30	369 (1,1)	8
86	30	67 (0,1)	7
37	30	551 (1,1)	7
44	30	668 (0,7)	7
29	30	354 (0,7)	7
38	30	76 (0,2)	7
3-изопропил-5-(4-(((6-(4-(метилсульфонил)фенил)пиридин-3-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол (GSK1292263)	30	7840 (нет данных)	2
изопропил-4-((5-метокси-6-((2-метил-6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (APD597; JNJ-38431055)	30	16200 (нет данных)	2

Как продемонстрировано в табл. 3, соединения согласно настоящему изобретению не характеризуют высокое системное содержание. В этом заключается отличие от ранее описанных соединений GPR119, таких как GSK1292263 и APD597.

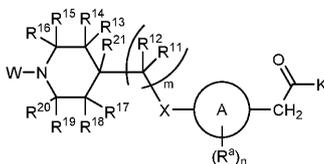
Пример А-3. Пероральная биодоступность для мышей.

Соединения 42 и 83 были исследованы в отношении пероральной биодоступности для мышей линии C57BL/6. Соединения были введены внутривенно в дозе 1 мг/кг в форме композиции, содержащей 0,5 мг/мл в 5% DMSO+30% PEG400+65% воды, и перорально в дозе 30 мг/кг форме композиции, содержащей 6 мг/мл в 0,25% метилцеллюлозы+5% Tween 80+0,02% лаурилсульфата натрия (SDS) в воде (соединение 42) или 0,5% метилцеллюлозы+0,5% Tween 80 в воде (соединение 83).

Было продемонстрировано, что соединения 42 и 83 проявляют значения пероральной биодоступности, составляющие 2,4 и 1,4% соответственно. В этом заключается отличие от 1-(азетидин-1-ил)-2-(2,6-дифтор-4-(2-((1S,2R)-2-(1-(5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-ил)циклопропил)этокси)фенил)этан-1-она, который проявляет высокую биодоступность, составляющую 80% для крыс, как описано в работе Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, том 27, выпуск 5, 01 марта 2017 г., с. 1124-1128 (соединение, обозначенное номером 17).

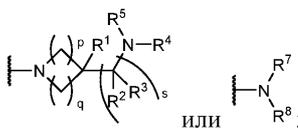
#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы (I)



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер,



при этом К представляет собой

R<sup>1</sup> представляет собой водород, -ОН или C<sub>1-6</sub>-алкил, причем алкил является незамещенным или замещенным и содержащим от 1 до 2 заместителей, независимо выбранных из -ОН и -O(C<sub>1-6</sub>-алкил); каждый R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо представляет собой водород; или

$R^2$  и  $R^3$  при одном атоме углерода совместно образуют =O;

$R^4$  представляет собой водород;

$R^5$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{3-8}$ -циклоалкил или  $-[(CH_2)_t-Z]_r-R^6$ , при этом каждый алкил или циклоалкил является замещенным от 1 до 6 радикалами  $R^c$ ;

каждый Z независимо представляет собой  $-CH_2O-$ ,  $-NH-C(=O)-NH-$  или  $-C(=O)NH-$ ;

каждый g независимо составляет от 1 до 6;

каждый t независимо составляет от 1 до 6;

$R^6$  представляет собой водород или  $C_{1-8}$ -алкил, причем алкил является незамещенным или замещенным от 1 до 6 радикалами  $R^c$ ; или

$R^4$  и  $R^5$ , взятые вместе, образуют 4-8-членный гетероциклоалкил, который содержит атом азота, к которому они присоединены, при этом гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным от 1 до 6 радикалами  $R^c$ ;

$R^7$  представляет собой водород;

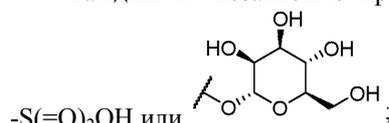
$R^8$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил, при этом указанный алкил является замещенным от 1 до 6 радикалами  $R^c$ ; или

$R^8$  представляет собой  $-(C_{1-8}\text{-алкил})-NH-R^9$ ,  $-(C_{1-8}\text{-алкил})-C(=O)NH-R^9$  или  $-(C_{1-8}\text{-алкил})-C(=O)N(R^9)_2$ , при этом алкил является незамещенным или замещенным от 1 до 6 радикалами  $R^c$ ;

каждый  $R^9$  независимо представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил, который является замещенным от 1 до 6 радикалами  $R^c$ ; или

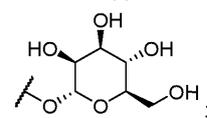
два  $R^9$ , взятые вместе, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил, который содержит атом азота, к которому они присоединены, который является замещенным от 1 до 6 радикалами  $R^c$ ;

каждый  $R^c$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-N(R^d)_3^+$ ,  $-C(=O)OH$ ,



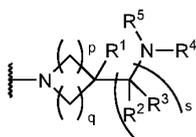
каждый  $R^d$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил;

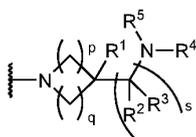
каждый  $R^c$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-N(R^d)_3^+$ ,  $-S(=O)_2OH$ ,  $-S(=O)_2NH_2$  или



кольцо A представляет собой фенил или 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из азота;

каждый  $R^a$  независимо представляет собой галоген;



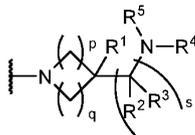
X, когда K представляет собой , представляет собой  $-O-$ ,  $^*-CH_2O-$ ,  $^*-C(=O)O-$  или  $^*-CH_2C(=O)O-$ , где \* представляет собой точку присоединения к кольцу A; или

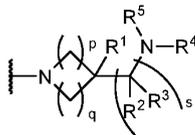


X, когда K представляет собой , представляет собой  $-O-$ ;

каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ -алкил;

каждый  $R^{12}$  представляет собой водород; или,



когда K представляет собой , два  $R^{11}$  совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют  $C_{3-6}$ -циклоалкил; или,



когда K представляет собой , два  $R^{11}$  совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют  $C_{4-6}$ -циклоалкил;

$R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  и  $R^{20}$  каждый представляет собой водород; или

$R^{13}$  и  $R^{17}$  совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют  $C_{3-4}$ -циклоалкил;

$R^{21}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ -алкил; или

$R^{21}$  и один  $R^{11}$  совместно с промежуточными атомами, к которым они присоединены, образуют  $C_{3-6}$ -циклоалкил;

W представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из азота, причем гетероарил является незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, которые выбраны из  $R^b$ ;

каждый  $R^b$  независимо представляет собой галоген,  $-C(O)O(C_{1-6}$ -алкил),  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -алкокси, при этом каждый алкил или алкокси является незамещенным или замещенным 1 заместителем, который выбран из  $-OH$  и  $C_{1-6}$ -алкокси; или

W представляет собой  $-C(=O)O-R^{22}$ ;

$R^{22}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из кислорода, причем алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещенными от 1 до 2 заместителями, выбранными из  $C_{1-6}$ -алкила и  $C_{1-6}$ -галогеналкила;

m составляет 2-4;

n составляет от 0 до 2;

p составляет 1 или 2;

q составляет 1 или 2; и

s составляет 1 или 2.

2. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер,

при этом X представляет собой  $-O-$ ;

каждый  $R^{11}$  представляет собой водород;

каждый  $R^{12}$  представляет собой водород;

$R^{21}$  представляет собой водород; и

$R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  и  $R^{20}$  каждый представляет собой водород.

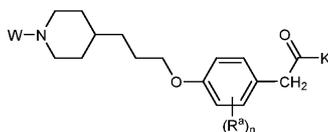
3. Соединение по п.1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер,

при этом кольцо A представляет собой фенил;

каждый  $R^a$  независимо представляет собой галоген; и

n составляет 1 или 2.

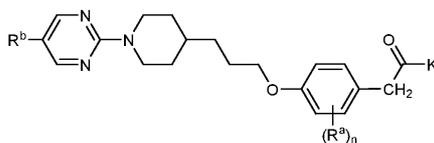
4. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, причем соединение или его фармацевтически приемлемая соль имеет структуру формулы (Ia)



Формула (Ia).

5. Соединение по п.4, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, при этом W представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий два гетероатома, выбранных из азота, причем гетероарил является замещенным 1 заместителем, который выбран из  $R^b$ .

6. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, причем соединение или его фармацевтически приемлемая соль имеет структуру формулы (Ib)

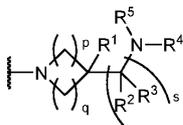


Формула (Ib).

7. Соединение по любому из пп.1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, при этом W представляет собой  $-C(=O)O-R^{22}$ ; и

$R^{22}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из кислорода, причем алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил являются незамещенными или замещенными 1 заместителем, независимо выбранным из  $C_{1-6}$ -алкила и  $C_{1-6}$ -галогеналкила.

8. Соединение по любому из пп.1-7, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер,



при этом K представляет собой

9. Соединение по п.8, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер,

при этом p составляет 1; и

q составляет 1.

10. Соединение по п.8 или 9, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, при этом  $R^4$  представляет собой водород; и

$R^5$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил,  $C_{3-8}$ -пиклоалкил или  $-[(CH_2)_t-Z]_t-R^6$ , при этом каждый алкил или циклоалкил является замещенным от 1 до 6 радикалами  $R^c$ .

11. Соединение по любому из пп.8-10, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, при этом  $R^4$  представляет собой водород;

$R^5$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил или  $-[(CH_2)_t-Z]_t-R^6$ , при этом алкил является замещенным от 1 до 6 радикалами  $R^c$ ;

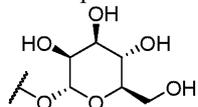
каждый Z независимо представляет собой  $-CH_2O-$  или  $-NH-C(=O)-NH-$ ;

г составляет от 1 до 3;

t составляет от 1 до 3; и

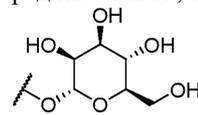
$R^6$  представляет собой водород или  $C_{1-8}$ -алкил, причем алкил является замещенным от 1 до 6 радикалами  $R^c$ .

12. Соединение по любому из пп.8-11, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, при этом каждый  $R^c$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(R^d)_3^+$ ,  $-C(=O)OH$  или



13. Соединение по любому из пп.8-12, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, при этом  $R^5$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил, который является замещенным от 1 до 6 радикалами  $R^c$ ; и

каждый  $R^c$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-N(R^d)_3^+$ ,  $-C(=O)OH$  или



14. Соединение по любому из пп.8-13, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, при этом  $R^4$  представляет собой водород; и

$R^5$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил, который является замещенным от 1 до 6 группами  $OH$ .

15. Соединение по п.8 или 9, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, при этом  $R^4$  и  $R^5$ , взятые вместе, образуют 4-8-членный гетероциклоалкил, который содержит атом азота, к которому они присоединены, при этом гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным от 1 до 6 радикалами  $R^c$ .

16. Соединение по п.15, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер,

при этом  $R^4$  и  $R^5$ , взятые вместе, образуют 5-6-членный гетероциклоалкил, который содержит атом азота, к которому они присоединены, при этом гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным от 1 до 3 групп  $OH$ .

17. Соединение по любому из пп.1-7, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер,



при этом K представляет собой

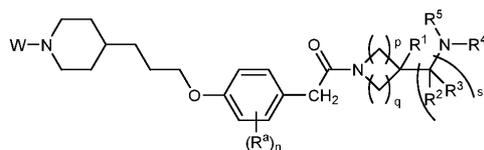
18. Соединение по п.17, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер,

при этом  $R^8$  представляет собой  $C_{1-8}$ -алкил, при этом алкил является замещенным от 1 до 6 радикалами  $R^c$ ; или

$R^8$  представляет собой  $-(C_{1-8}\text{-алкил})-NH-R^9$ ,  $-(C_{1-8}\text{-алкил})-C(=O)NH-R^9$  или  $-(C_{1-8}\text{-алкил})-C(=O)N(R^9)_2$ , при этом алкил является незамещенным.

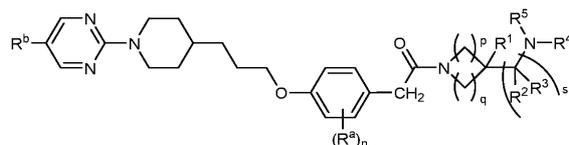
19. Соединение по п.17 или 18, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, при этом каждый  $R^c$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $-CH_2OH$  или  $-N(R^d)_3^+$ .

20. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, причем соединение или его фармацевтически приемлемая соль имеет структуру формулы (IIa)



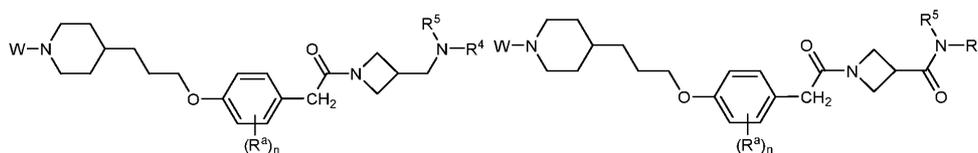
Формула (IIa).

21. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, причем соединение или его фармацевтически приемлемая соль имеет структуру формулы (IIb)



Формула (IIb).

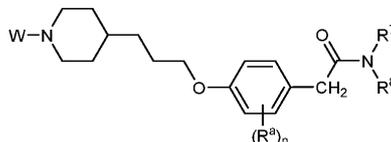
22. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, причем соединение или его фармацевтически приемлемая соль имеет структуру формулы (IIc) или формула (IId):



Формула (IIc)

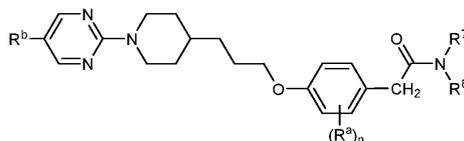
Формула (IId).

23. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, причем соединение или его фармацевтически приемлемая соль имеет структуру формулы (IIIa)



Формула (IIIa).

24. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, причем соединение или его фармацевтически приемлемая соль имеет структуру формулы (IIIb)



Формула (IIIb).

25. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, выбранные из следующих:

2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-N-[5-[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]амино]пентил]ацетамид;

5-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]пентилтриэтиламмоний;

2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-N-[5-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]пентил]ацетамид;

5-[[2-[2,6-дифтор-4-[3-[1-(5-пропилпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]фенил]ацетил]амино]пентилтриэтиламмоний;

2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-N-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]ацетамид;

2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]-N-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]ацетамид;

2-[4-[3-[1-(5-этилпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]-N-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]ацетамид;

2-[2,6-дифтор-4-[3-[1-(5-пропилпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]фенил]-N-[2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил]ацетамид;

2-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]этансульфоновая кислота;

3-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]пропан-1-сульфоновая кислота;

4-[[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]амино]бутан-1-сульфоновая кислота;

2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-N-(3-сульфамойлпропил)ацетамид;

2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-N-(4-сульфамойлбутил)ацета-











карбонил]амино]этансульфоновая кислота;

3-[[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-карбонил]амино]пропан-1-сульфоновая кислота;

4-[[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-карбонил]амино]бутан-1-сульфоновая кислота;

5-[[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-карбонил]амино]пентан-1-сульфоновая кислота;

6-[[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-карбонил]амино]гексан-1-сульфоновая кислота;

2-[[2-[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-ил]ацетил]амино]этансульфоновая кислота;

3-[[2-[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-ил]ацетил]амино]пропан-1-сульфоновая кислота;

4-[[2-[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]азетидин-3-ил]ацетил]амино]бутан-1-сульфоновая кислота;

2-[6-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-3-пиридил]-1-[3-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон;

2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-гидрокси-3-[[[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон;

1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]-3-гидрокси-N-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]пирролидин-3-карбоксамид;

1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]-3-гидрокси-N-[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]пирролидин-3-карбоксамид;

2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[4-гидрокси-4-[[[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]амино]метил]-1-пиперидил]этанон;

2-[1-[2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]ацетил]-3-гидроксиазетидин-3-ил]-N-[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]ацетамид;

2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-гидрокси-3-[[[(2S,3S,4R)-2,3,4,5-тетрагидроксицентил]амино]метил]азетидин-1-ил]этанон;

2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[3-гидрокси-3-[[[(2S,3S,4R)-2,3,4,5-тетрагидроксицентил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон;

2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2-фторфенил]-1-[4-гидрокси-4-[[[(2S,3S,4R)-2,3,4,5-тетрагидроксицентил]амино]метил]-1-пиперидил]этанон;

2-[4-[3-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]-1-[3-гидрокси-3-[[[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон;

2-[4-[3-[1-(5-этоксипиримидин-2-ил)-4-пиперидил]пропокси]-2,6-дифторфенил]-1-[3-гидрокси-3-[[[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон; и

2-[2,6-дифтор-4-[3-[1-[5-(метоксиметил)пиримидин-2-ил]-4-пиперидил]пропокси]фенил]-1-[3-гидрокси-3-[[[3-гидрокси-2,2-бис(гидроксиметил)пропил]амино]метил]пирролидин-1-ил]этанон.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-25, или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, а также по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

27. Способ лечения состояния или расстройства, воздействующего на нервную регуляцию пищеварительной системы, у нуждающегося в этом субъекта, причем способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-25, или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, причем состояние или расстройство связано с активностью GPR119.

28. Способ по п.27, причем состояние или расстройство представляет собой метаболическое расстройство.

29. Способ по п.28, причем состояние или расстройство представляет собой диабет второго типа, повышенное содержание сахара в крови, метаболический синдром, ожирение, повышенное содержание холестерина в крови, неалкогольный стеатогепатит или повышенное артериальное давление.

30. Способ по п.27, причем состояние или расстройство представляет собой нарушение питания.

31. Способ по п.30, причем состояние или расстройство представляет собой синдром короткого кишечника, синдром кишечной недостаточности или кишечную недостаточность.

32. Способ по п.27, причем состояние или расстройство представляет собой индуцированный химиотерапией энтерит или индуцированный облучением энтерит.

33. Способ по любому из пп.27-32, дополнительно предусматривающий введение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств субъекту.

34. Способ по п.33, причем одно или несколько дополнительных терапевтических средств выбраны из агониста TGR5, агониста GPR40, антагониста SSTR5, обратного агониста SSTR5, агониста CCK1, ингибитора PDE4, ингибитора DPP-4, агониста рецептора GLP-1, метформина или их комбинации.

35. Способ по п.34, причем агонист TGR5, агонист GPR40, антагонист SSTR5, обратный агонист SSTR5 или агонист CCK1 ограничен пищеварительной системой.

