

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046988**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.05.20

(21) Номер заявки
202192901

(22) Дата подачи заявки
2020.04.22

(51) Int. Cl. **C07D 233/32** (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 249/06 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01)
C07D 271/10 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)

(54) **МОДУЛЯТОРЫ ПУТИ ИНТЕГРИРОВАННОЙ РЕАКЦИИ НА СТРЕСС**(31) **19170504.5; 19216875.5**(32) **2019.04.23; 2019.12.17**(33) **EP**(43) **2022.03.23**(86) **PCT/EP2020/061150**(87) **WO 2020/216766 2020.10.29**

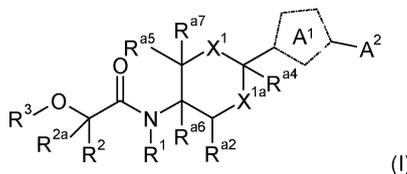
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭВОТЕК ИНТЕРНЕСНЛ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
**Эттон Холли, Браун Кристофер Джон,
Карр Джеймс Линдси, Конверс-Ренье
Серж, Корр Майкл, Флауэр Марисса,
Палмер Кристофер Фрэнсис, Ребуль
Ирена Доли, Саббах Мохамад, Сэдлер
Скотт, Шайн Джонатан, Уолтер Дэрил
Саймон (GB)**

(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

(56) WO-A1-2019046779
WO-A1-2017212425
WO-A1-2017212423
WO-A1-2019090081

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)

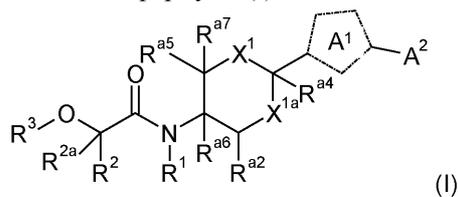


или их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам, таутомерам или стереоизомерам, причем R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{a2} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} , R^{a7} , X^1 , X^{1a} , A^1 и A^2 имеют значения, указанные в описании и пунктах формулы изобретения. Изобретение, кроме того, относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, их применению в качестве лекарственного препарата и в способе лечения и предотвращения одного или нескольких заболеваний или расстройств, связанных с интегрированной реакцией на стресс.

046988
B1

046988
B1

Изобретение относится к соединениям формулы (I)



или их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам, таутомерам или стереоизомерам, причем R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X^1 , X^{1a} , A^1 и A^2 имеют значения, указанные в описании и пунктах формулы изобретения. Изобретение, кроме того, относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, их применению в качестве лекарственного препарата и в способе лечения и предотвращения одного или нескольких заболеваний или расстройств, связанных с интегрированной реакцией на стресс.

Интегрированная реакция на стресс (ISR) представляет собой клеточную реакцию на стресс, общую для всех эукариот (1). Нарушение регуляции передачи сигнала ISR имеет важные патологические последствия, связанные, среди прочего, с воспалением, вирусной инфекцией, диабетом, раком и нейродегенеративными заболеваниями.

ISR является общей чертой для различных типов клеточных стрессов, приводящих к фосфорилированию альфа-субъединицы фактора инициации трансляции 2 эукариот (eIF2alpha) при серине 51, что приводит к подавлению нормального синтеза белка и экспрессии генов реакции на стресс (2). В клетках млекопитающих фосфорилирование осуществляется семейством из четырех киназ eIF2alpha, а именно: PKR-подобной протеинкиназой эндоплазматического ретикула (PERK), двухцепочечной РНК-зависимой протеинкиназой (PKR), гем-регулируемой eIF2alpha-киназой (HRI) и киназой общего контроля с постоянной репрессией 2 (GCN2), причем для каждой из них в ответ на различные стрессы окружающей среды и физиологические стрессы (3).

eIF2alpha вместе с eIF2beta и eIF2gamma образует комплекс eIF2, ключевой участник в инициации нормальной трансляции мРНК (mRNA) (4). Комплекс eIF2 связывает GTP и Met-tRNA_i, образуя тройной комплекс (eIF2-GTP-Met-tRNA_i), который рекрутируется рибосомами для инициации трансляции (5, 6).

eIF2B представляет собой гетеродекамерный комплекс, состоящий из 5 субъединиц (альфа, бета, гамма, дельта, эпсилон), которые в двояной форме образуют GEF-активный декамер (7).

В ответ на активацию ISR фосфорилированный eIF2alpha ингибирует eIF2B-опосредованный обмен GDP на GTP, что приводит к уменьшению образования тройных комплексов и, следовательно, к ингибированию трансляции нормальных мРНК, характеризующейся связыванием рибосом со стартовым кодоном 5'AUG (8). В этих условиях пониженного содержания тройных комплексов трансляция нескольких специфических мРНК, включая мРНК, кодирующую фактор транскрипции ATF4, активируется посредством механизма, включающего измененную трансляцию вышестоящих открытых рамок считывания ORF (uORF) (7, 9, 10). Эти мРНК обычно содержат одну или несколько uORF, которые обычно функционируют в не подвергающихся стрессу клетках, ограничивая поток рибосом к основной кодирующей ORF. Например, в нормальных условиях uORF в 5'UTR ATF захватывают рибосомы и предотвращают трансляцию кодирующей последовательности ATF4. Однако в стрессовых условиях, то есть в условиях пониженного образования тройных комплексов, вероятность для рибосом просканировать эти вышестоящие ORF и иницировать трансляцию в ORF, кодирующей ATF4, увеличивается. ATF4 и другие факторы реакции на стресс, экспрессируемые таким образом, впоследствии определяют экспрессию ряда дополнительных генов реакции на стресс. Острая фаза заключается в экспрессии белков, которые направлены на восстановление гомеостаза, в то время как хроническая фаза приводит к экспрессии проапоптотических факторов (1, 11, 12, 13).

Повышенный уровень маркеров передачи сигналов ISR был продемонстрирован при различных состояниях, среди которых находятся рак и нейродегенеративные заболевания. При раке трансляция, регулируемая ER-стрессом, увеличивает толерантность к условиям гипоксии и способствует росту опухоли (14, 15, 16), а делеция PERK путем нацеливания на гены, как было показано, замедляет рост опухолей, полученных из трансформированных эмбриональных фибробластов мышей PERK^{-/-} (14, 17). Кроме того, недавний отчет предоставил доказательство концепции того, что использование моделирования ксенотрансплантата, полученного от пациента, на мышах для активаторов eIF2B является эффективным при лечении формы агрессивного метастатического рака простаты (28). В совокупности, предотвращение цитопротективной передачи сигналов ISR может представлять собой эффективную стратегию борьбы с пролиферацией для лечения по крайней мере некоторых форм рака.

Кроме того, модуляция передачи сигнала ISR может оказаться эффективной для сохранения синаптической функции и снижения нейронального ослабления, в том числе при нейродегенеративных заболеваниях, которые характеризуются неправильно свернутыми белками и активацией реакции несвернутых белков (UPR), таких как амиотрофический латеральный склероз (ALS), лобно-височная деменция (FTD), болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD) и болезни Крейтцфельда-Якоба (прионные болез-

ни) (18, 19, 20). В случае с прионным заболеванием существует пример нейродегенеративного заболевания, когда было показано, что фармакологическое, а также генетическое ингибирование передачи сигнала ISR может нормализовать уровни трансляции белков, восстановить синаптическую функцию и предотвратить потерю нейронов (21). В частности, снижение уровней фосфорилированного eIF2alpha за счет сверхэкспрессии фосфатазы, контролирующей уровни фосфорилированного eIF2alpha, увеличивало выживаемость мышей, инфицированных прионами, в то время как устойчивое фосфорилирование eIF2alpha снижало выживаемость (22).

Кроме того, прямые доказательства важности контроля уровней экспрессии белков для правильного функционирования мозга существуют в виде редких генетических заболеваний, влияющих на функции eIF2 и eIF2B. Мутация в eIF2gamma, которая нарушает целостность комплекса eIF2 и, следовательно, приводит к снижению нормальных уровней экспрессии белка, связана с синдромом задержки умственного развития (ID) (23). Было показано, что частичная потеря функции мутаций в субъединицах eIF2B является причиной редкой лейкодистрофической болезни исчезающего белого вещества головного мозга (VWMD) (24, 25). В частности, было показано, что стабилизация частичной потери функции eIF2B в модели мышей с VWMD с помощью небольшой молекулы, относящейся к ISRIB, снижает маркеры ISR и улучшает функциональные, а также патологические ожидаемые результаты (26, 27).

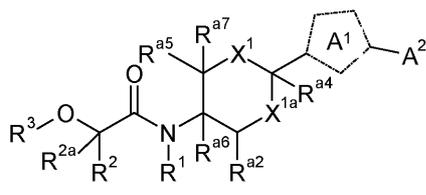
Модуляторы пути eIF2alpha описаны в международной заявке WO 2014/144952 A2. Международные заявки WO 2017/193030 A1, WO 2017/193034 A1, WO 2017/193041 A1 и WO 2017/193063 A1 описывают модуляторы интегрированного сигнального пути стресса. Международные заявки WO 2017/212423 A1, WO 2017/212425 A1, WO 2018/225093 A1, WO 2019/008506 A1 и WO 2019/008507 A1 описывают ингибиторы пути ATF4. Международные заявки WO 2019/032743 A1 и WO 2019/046779 A1 относятся к модуляторам фактора инициации эукариот 2B.

Другими документами, описывающими модуляторы интегрированного пути стресса, являются международные заявки WO 2019/090069 A1, WO 2019/090074 A1, WO 2019/090076 A1, WO 2019/090078 A1, WO 2019/090081 A1, WO 2019/090082 A1, WO 2019/090085 A1, WO 2019/090088 A1, WO 2019/090090 A1. Модуляторы факторов инициации эукариот описаны в международной заявке WO 2019/183589 A1. Международная заявка WO 2019/118785 A2 описывает ингибиторы интегрированного пути реакции на стресс. Гетероарильные производные в качестве ингибиторов ATF4 описаны в международной заявке WO 2019/193540 A1. Производные бициклического ароматического кольца в качестве ингибиторов ATF4 описаны в международной заявке WO 2019/193541 A1.

Однако существует постоянная потребность в новых соединениях, полезных в качестве модуляторов интегрированного пути реакции на стресс с хорошими фармакокинетическими свойствами.

Таким образом, объектом настоящего изобретения является предоставить новый класс соединений в качестве модуляторов интегрированного пути реакции на стресс, которые могут быть эффективными при лечении заболеваний, связанных с интегрированным путем реакции на стресс, и которые могут проявлять улучшенные относящиеся к фармацевтике свойства, включая активность, растворимость, селективность, свойства всасывания, распределения, метаболизма, выделения и токсичности (ADMET) и/или сниженные побочные эффекты.

Соответственно, настоящее изобретение представляет соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, причем

X¹ представляет собой N(R^{a1});

X^{1a} представляет собой ковалентную одинарную связь, CH(R^{a3}) или CH(R^{a3})CH₂;

R^{a1} представляет собой H, C(O)OC₁₋₄-алкил или алкил с 1-4 атомами углерода, где C(O)OC₁₋₄-алкил и алкил с 1-4 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH и O-C₁₋₃-алкила, причем эти заместители являются одинаковыми или разными;

R^{a2}, R^{a3} независимо выбирают из группы, состоящей из H, OH; O-C₁₋₄-алкила, галогена, алкила с 1-4 атомами углерода и A^{2a} и

R^{a4}, R^{a5}, R^{a6}, R^{a7} независимо выбирают из группы, состоящей из H,

галогена, алкила с 1-4 атомами углерода и A^{2a},

при условии, что только один из R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6}, R^{a7} представляет собой A^{2a},

или R^{a1} и один из R^{a2} и R^{a3} образуют метиленовую или этиленовую группу,

или R^{a1} и R^{a6} образуют этиленовую группу,

или R^{a2} и R^{a5} образуют ковалентную одинарную связь,

или R^{a5} , R^{a7} соединены с образованием оксогруппы,

A^1 представляет собой циклоалкилен с 5 атомами углерода, циклоалкенилен с 5 атомами углерода или 5-членный гетероциклен, содержащий циклический атом азота, причем A^1 при желании замещен одним или несколькими R^4 , которые являются одинаковыми или разными,

каждый R^4 независимо представляет собой оксо ($=O$), где кольцо является по меньшей мере частично насыщенным, тиооксо ($=S$), где кольцо является по меньшей мере частично насыщенным, галоген, CN, OR^5 или алкил с 1-6 атомами углерода, где алкил с 1-6 атомами углерода при желании замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

R^5 представляет собой H или алкил с 1-6 атомами углерода, где алкил с 1-6 атомами углерода при желании замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

A^2 представляет собой R^{6a} или A^{2a}

R^{6a} представляет собой OR^{6a1} , SR^{6a1} , $N(R^{6a1}R^{6a2})$, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OR^{6a3} и A^{2a} , причем эти заместители являются одинаковыми или разными;

R^{6a1} , R^{6a2} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила с 1-6 атомами углерода, алкенила с 2-6 атомами углерода, алкинила с 2-6 атомами углерода и A^{2a} , причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OR^{6a3} , OA^{2a} и A^{2a} , причем эти заместители являются одинаковыми или разными;

R^{6a3} представляет собой H или алкил с 1-4 атомами углерода, где алкил с 1-4 атомами углерода при желании замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

A^{2a} представляет собой фенил; циклоалкил с 3-7 атомами углерода, бициклоалкил с 4-12 атомами углерода или 3-7-членный гетероциклил, причем A^{2a} при желании замещен одним или несколькими R^6 , которые являются одинаковыми или разными;

каждый R^6 независимо представляет собой R^{6b} , OH, OR^{6b} , галоген или CN, причем R^{6b} представляет собой циклопропил, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода, где R^{6b} при желании замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными; два R^6 соединены, образуя вместе с атомами, к которым они присоединены, цикл A^{2b} ;

A^{2b} представляет собой фенил; циклоалкил с 3-7 атомами углерода или 3-7-членный гетероциклил, причем A^{2b} при желании замещен одним или несколькими R^7 , которые являются одинаковыми или разными;

каждый R^7 независимо представляет собой алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

R^1 представляет собой H или алкил с 1-4 атомами углерода, предпочтительно, H, причем алкил с 1-4 атомами углерода при желании замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

R^2 представляет собой H, F или алкил с 1-4 атомами углерода, где алкил с 1-4 атомами углерода при желании замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными; и R^3 представляет собой A^3 , алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими R^8 , которые являются одинаковыми или разными;

R^2 и R^3 соединены, образуя вместе с атомом кислорода и атомом углерода, к которым они присоединены, цикл A^{3a} , причем A^{3a} представляет собой 7-12-членный гетеробициклил, где 7-12-членный гетеробициклил при желании замещен одним или несколькими R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{2a} представляет собой H или F, предпочтительно, H;

каждый R^8 независимо представляет собой галоген, CN, $C(O)OR^9$, OR^9 , $C(O)R^9$, $C(O)N(R^9R^{9a})$, $S(O)_2N(R^9R^{9a})$, $S(O)N(R^9R^{9a})$, $S(O)_2R^9$, $S(O)R^9$, $N(R^9)S(O)_2N(R^9R^{9b})$, SR^9 , $N(R^9R^{9a})$, NO_2 , $OC(O)R^9$, $N(R^9)C(O)R^{9a}$, $N(R^9)SO_2R^{9a}$, $N(R^9)S(O)R^{9a}$, $N(R^9)C(O)N(R^9R^{9b})$, $N(R^9)C(O)OR^{9a}$, $OC(O)N(R^9R^{9a})$ или A^3 ;

R^9 , R^{9a} , R^{9b} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила с 1-6 атомами углерода, алкенила с 2-6 атомами углерода и алкинила с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными, или одним OH, или одним OS_{1-4} -алкилом, или одним A^3 ;

каждый A^3 независимо представляет собой фенил, нафтил, циклоалкил с 3-7 атомами углерода, 3-7-членный гетероциклил или 3-7-членный гетеробициклил, причем A^3 при желании замещен одним или

несколькими R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

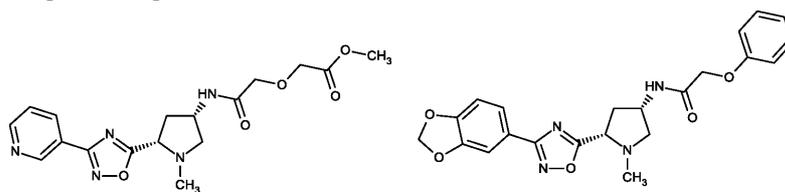
каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, CN, C(O)OR¹¹, OR¹¹, C(O)R¹¹, C(O)N(R¹¹R^{11a}), S(O)₂N(R¹¹R^{11a}), S(O)N(R¹¹R^{11a}), S(O)₂R¹¹, S(O)R¹¹, N(R¹¹)S(O)₂N(R^{11a}R^{11b}), SR¹¹, N(R¹¹R^{11a}), NO₂, OC(O)R¹¹, N(R¹¹)C(O)R^{11a}, N(R¹¹)S(O)₂R^{11a}, N(R¹¹)S(O)R^{11a}, N(R¹¹)C(O)OR^{11a}, N(R¹¹)C(O)N(R^{11a}R^{11b}), OC(O)N(R¹¹R^{11a}), оксо (=O), где цикл является по меньшей мере частично насыщенным, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими R^{12} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{11} , R^{11a} , R^{11b} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила с 1-6 атомами углерода, алкенила с 2-6 атомами углерода и алкинила с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

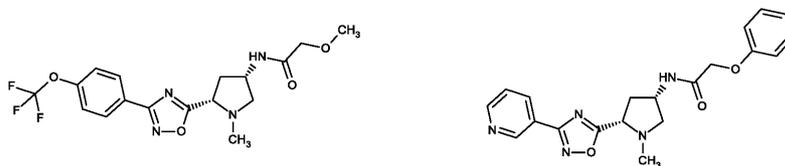
каждый R^{12} независимо представляет собой галоген, CN, C(O)OR¹³, OR¹³, C(O)R¹³, C(O)N(R¹³R^{13a}), S(O)₂N(R¹³R^{13a}), S(O)N(R¹³R^{13a}), S(O)₂R¹³, S(O)R¹³, N(R¹³)S(O)₂N(R^{13a}R^{13b}), SR¹³, N(R¹³R^{13a}), NO₂, OC(O)R¹³, N(R¹³)C(O)R^{13a}, N(R¹³)SO₂R^{13a}, N(R¹³)S(O)R^{13a}, N(R¹³)C(O)N(R^{13a}R^{13b}), N(R¹³)C(O)OR^{13a} или OC(O)N(R¹³R^{13a});

R^{13} , R^{13a} , R^{13b} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила с 1-6 атомами углерода, алкенила с 2-6 атомами углерода и алкинила с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

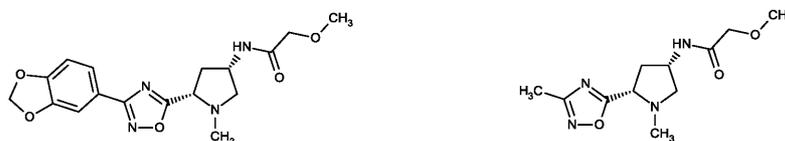
Соединение, не ограниченное применением в качестве лекарственного средства, как определено выше, с предпочтениями, которые определены ниже, и его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер также находятся в пределах объема настоящего изобретения при условии, что исключаются следующие соединения или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер:



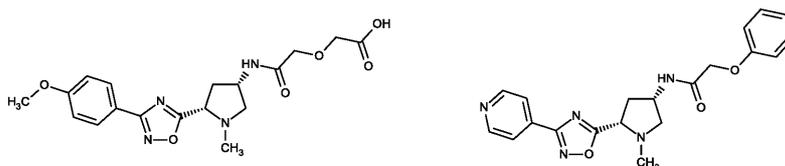
CAS 1396491-78-3, CAS 1212733-42-0,



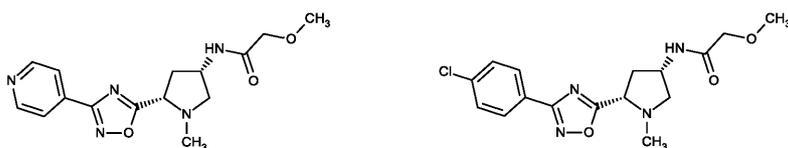
CAS 1212728-70-5, CAS 1212723-70-0,



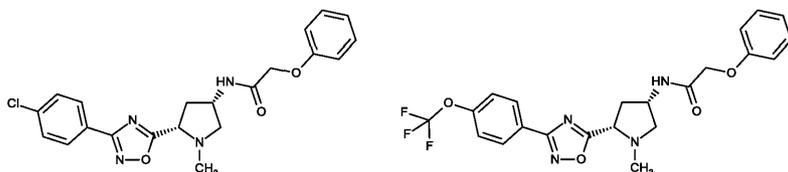
CAS 1212688-74-8, CAS 1212685-85-2,



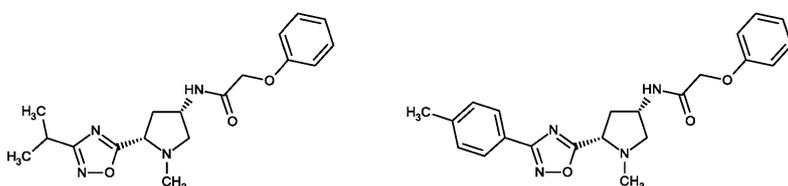
CAS 1212683-11-8, CAS 1212664-04-4,



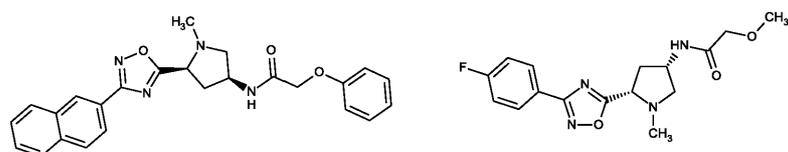
CAS 1212658-99-5, CAS 1212634-69-9,



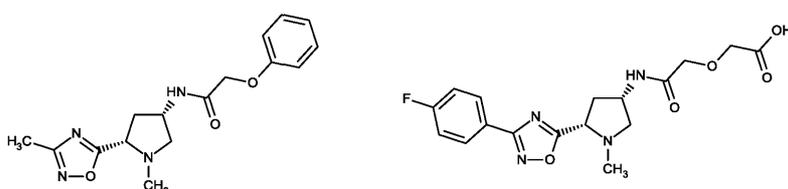
CAS 1212633-89-0, CAS 1212628-07-3,



CAS 1212619-73-2, CAS 1212618-04-6,



CAS 1212567-76-4, CAS 1212561-17-5,



CAS 1212554-50-1, CAS 1212507-42-0.

Эти исключенные соединения представляют собой коммерческие соединения без указания по применению.

Настоящее изобретение также предоставляет предпочтительные соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства, причем

X^1 представляет собой $N(R^{a1})$;

X^{1a} представляет собой ковалентную одинарную связь, $CH(R^{a3})$ или $CH(R^{a3})CH_2$;

R^{a1} представляет собой H, $C(O)OC_{1-4}$ -алкил или алкил с 1-4 атомами углерода, где $C(O)OC_{1-4}$ -алкил и алкил с 1-4 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH и $O-C_{1-3}$ -алкила, причем эти заместители являются одинаковыми или разными;

R^{a2} , R^{a3} независимо выбирают из группы, состоящей из H, OH; $O-C_{1-4}$ -алкила, галогена, алкила с 1-4 атомами углерода и A^{2a} ,

и R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} , R^{a7} независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, алкила с 1-4 атомами углерода и A^{2a} ,

при условии, что только один из R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} , R^{a7} представляет собой A^{2a} ,

или R^{a1} и один из R^{a2} и R^{a3} образуют метиленовую или этиленовую группу,

или R^{a1} и R^{a6} образуют этиленовую группу,

или R^{a2} и R^{a5} образуют ковалентную одинарную связь,

или R^{a5} , R^{a7} соединены с образованием оксо-группы,

A^1 представляет собой циклоалкилен с 5 атомами углерода, циклоалкенилен с 5 атомами углерода или 5-членный гетероцикл, содержащий циклический атом азота, причем A^1 при желании замещен одним или несколькими R^4 , которые являются одинаковыми или разными,

каждый R^4 независимо представляет собой оксо ($=O$), где кольцо является по меньшей мере частично насыщенным, тиооксо ($=S$), где кольцо является по меньшей мере частично насыщенным, галоген, CN, OR^5 или алкил с 1-6 атомами углерода, где алкил с 1-6 атомами углерода при желании замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

R^5 представляет собой H или алкил с 1-6 атомами углерода, где алкил с 1-6 атомами углерода при желании замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

A^2 представляет собой R^{6a} или A^{2a}

R^{6a} представляет собой OR^{6a1} , SR^{6a1} , $N(R^{6a1}R^{6a2})$, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OR^{6a3} и A^{2a} , причем эти заместители являются одинаковыми или разными;

R^{6a1} , R^{6a2} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила с 1-6 атомами углерода, алкенила с 2-6 атомами углерода, алкинила с 2-6 атомами углерода и A^{2a} , причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, OR^{6a3} и A^{2a} , причем эти заместители являются одинаковыми или разными;

R^{6a3} представляет собой H или алкил с 1-4 атомами углерода, где алкил с 1-4 атомами углерода при желании замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

A^{2a} представляет собой фенил, циклоалкил с 3-7 атомами углерода, бициклоалкил с 4-12 атомами углерода или 3-7-членный гетероциклил, причем A^{2a} при желании замещен одним или несколькими R^6 , которые являются одинаковыми или разными;

каждый R^6 независимо представляет собой R^{6b} , OH, OR^{6b} , галоген или CN, причем R^{6b} представляет собой циклопропил, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода, где R^{6b} при желании замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными, или два R^6 соединены, образуя вместе с атомами, к которым они присоединены, цикл A^{2b} ;

A^{2b} представляет собой фенил; циклоалкил с 3-7 атомами углерода или 3-7-членный гетероциклил, причем A^{2b} при желании замещен одним или несколькими R^7 , которые являются одинаковыми или разными;

каждый R^7 независимо представляет собой алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

R^1 представляет собой H или алкил с 1-4 атомами углерода, предпочтительно, H, причем алкил с 1-4 атомами углерода при желании замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

R^2 представляет собой H, F или алкил с 1-4 атомами углерода, где алкил с 1-4 атомами углерода при желании замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными; и R^3 представляет собой A^3 , алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими R^8 , которые являются одинаковыми или разными;

R^2 и R^3 соединены, образуя вместе с атомом кислорода и атомом углерода, к которым они присоединены, цикл A^{3a} , причем A^{3a} представляет собой 7-12-членный гетеробициклил, где 7-12-членный гетеробициклил при желании замещен одним или несколькими R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{2a} представляет собой H или F, предпочтительно, H;

каждый R^8 независимо представляет собой галоген, CN, $C(O)OR^9$, OR^9 , $C(O)R^9$, $C(O)N(R^9R^{9a})$, $S(O)_2N(R^9R^{9a})$, $S(O)N(R^9R^{9a})$, $S(O)_2R^9$, $S(O)R^9$, $N(R^9)S(O)_2N(R^9R^{9b})$, SR^9 , $N(R^9R^{9a})$, NO_2 , $OC(O)R^9$, $N(R^9)C(O)R^9$, $N(R^9)SO_2R^9$, $N(R^9)S(O)R^9$, $N(R^9)C(O)N(R^9R^{9b})$, $N(R^9)C(O)OR^9$, $OC(O)N(R^9R^{9a})$ или A^3 ;

R^9 , R^{9a} , R^{9b} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила с 1-6 атомами углерода, алкенила с 2-6 атомами углерода и алкинила с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными, или одним OH, или одним OS_{1-4} -алкилом, или одним A^3 ;

каждый A^3 независимо представляет собой фенил, нафтил, циклоалкил с 3-7 атомами углерода, 3-7-

членный гетероцикл или 7-12-членный гетеробифидцикл, причем A^3 при желании замещен одним или несколькими R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

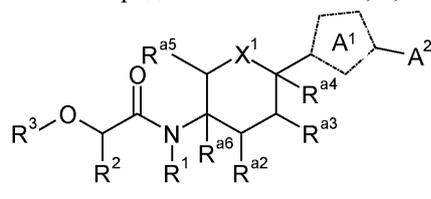
каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, CN , $C(OR)^{11}$, OR^{11} , $C(O)R^{11}$, $C(O)N(R^{11}R^{11a})$, $S(O)_2N(R^{11}R^{11a})$, $S(O)N(R^{11}R^{11a})$, $S(O)_2R^{11}$, $S(O)R^{11}$, $N(R^{11})S(O)_2N(R^{11a}R^{11b})$, SR^{11} , $N(R^{11}R^{11a})$, NO_2 , $OC(O)R^{11}$, $N(R^{11})C(O)R^{11a}$, $N(R^{11})S(O)_2R^{11a}$, $N(R^{11})S(O)R^{11a}$, $N(R^{11})C(O)OR^{11a}$, $N(R^{11})C(O)N(R^{11a}R^{11b})$, $OC(O)N(R^{11}R^{11a})$, оксо ($=O$), где цикл является по меньшей мере частично насыщенным, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими R^{12} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{11} , R^{11a} , R^{11b} независимо выбирают из группы, состоящей из H , алкила с 1-6 атомами углерода, алкенила с 2-6 атомами углерода и алкинила с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

каждый R^{12} независимо представляет собой галоген, CN , $C(OR)^{13}$, OR^{13} , $C(O)R^{13}$, $C(O)N(R^{13}R^{13a})$, $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$, $S(O)N(R^{13}R^{13a})$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)R^{13}$, $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$, SR^{13} , $N(R^{13}R^{13a})$, NO_2 , $OC(O)R^{13}$, $N(R^{13})C(O)R^{13a}$, $N(R^{13})SO_2R^{13a}$, $N(R^{13})S(O)R^{13a}$, $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$, $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$ или $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$;

R^{13} , R^{13a} , R^{13b} независимо выбирают из группы, состоящей из H , алкила с 1-6 атомами углерода, алкенила с 2-6 атомами углерода и алкинила с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

Настоящее изобретение также предоставляет предпочтительные соединения формулы (I), где X^{1a} представляет собой $CH(R^{a3})$, R^{a7} и R^{2a} представляют собой H , и, таким образом, имеют формулу (I-1)



(I-1)

или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, причем

X^1 представляет собой $N(R^{a1})$;

R^{a1} представляет собой H или алкил с 1-4 атомами углерода, где алкил с 1-4 атомами углерода при желании замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH и $O-C_{1-3}$ -алкила, причем эти заместители являются одинаковыми или разными, предпочтительно, R^{a1} представляет собой H ; и

R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} представляют собой H ;

или R^{a1} и один из R^{a2} и R^{a3} образуют метиленовую или этиленовую группу, или R^{a1} и R^{a6} образуют этиленовую группу;

A^1 представляет собой циклоалкилен с 5 атомами углерода, циклоалкенилен с 5 атомами углерода или 5-членный гетероцикл, содержащий циклический атом азота, причем A^1 при желании замещен одним или несколькими R^4 , которые являются одинаковыми или разными,

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, CN , OR^5 , оксо ($=O$), где кольцо является по меньшей мере частично насыщенным, или алкил с 1-6 атомами углерода, где алкил с 1-6 атомами углерода при желании замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

R^5 представляет собой H или алкил с 1-6 атомами углерода, где алкил с 1-6 атомами углерода при желании замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

A^2 представляет собой фенил или 5-6-членный ароматический гетероцикл, причем A^2 при желании замещен одним или несколькими R^6 , которые являются одинаковыми или разными;

каждый R^6 независимо представляет собой OH , $O(C_{1-6}$ -алкил), галоген, CN , циклопропил, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода, причем циклопропил, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными, или

два R^6 соединены, образуя вместе с атомами, к которым они присоединены, цикл A^{2b} ;

A^{2b} представляет собой фенил; циклоалкил с 3-7 атомами углерода или 3-7-членный гетероцикл, причем A^{2b} при желании замещен одним или несколькими R^7 , которые являются одинаковыми или разными;

каждый R^7 независимо представляет собой алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими гало-

генами, которые являются одинаковыми или разными;

R^1 представляет собой H или алкил с 1-4 атомами углерода, предпочтительно, H, причем алкил с 1-4 атомами углерода при желании замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

R^2 представляет собой H или алкил с 1-4 атомами углерода, где алкил с 1-4 атомами углерода при желании замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

R^3 представляет собой A^3 , алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими R^8 , которые являются одинаковыми или разными; или

R^2 и R^3 соединены с образованием 7-12-членного гетеробициклила, причем 7-12-членный гетеробициклил при желании замещен одним или несколькими R^{10} , которые являются одинаковыми или разными; каждый R^8 независимо представляет собой галоген, CN, C(O)OR⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)N(R^{9a}R^{9a}), S(O)₂N(R^{9a}R^{9a}), S(O)N(R^{9a}R^{9a}), S(O)₂R⁹, S(O)R⁹, N(R⁹)S(O)₂N(R^{9a}R^{9b}), SR⁹, N(R^{9a}R^{9a}), NO₂, OC(O)R⁹, N(R⁹)C(O)R^{9a}, N(R⁹)SO₂R^{9a}, N(R⁹)S(O)R^{9a}, N(R⁹)C(O)N(R^{9a}R^{9b}), N(R⁹)C(O)OR^{9a}, OC(O)N(R^{9a}R^{9a}) или A^3 ;

R^9 , R^{9a} , R^{9b} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила с 1-6 атомами углерода, алкенила с 2-6 атомами углерода и алкинила с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

каждый A^3 независимо представляет собой фенил, нафтил, циклоалкил с 3-7 атомами углерода, 3-7-членный гетероциклил или 7-12-членный гетеробициклил, причем A^3 при желании замещен одним или несколькими R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, CN, C(O)OR¹¹, OR¹¹, C(O)R¹¹, C(O)N(R^{11a}R^{11a}), S(O)₂N(R^{11a}R^{11a}), S(O)N(R^{11a}R^{11a}), S(O)₂R¹¹, S(O)R¹¹, N(R¹¹)S(O)₂N(R^{11a}R^{11b}), SR¹¹, N(R^{11a}R^{11a}), NO₂, OC(O)R¹¹, N(R¹¹)C(O)R^{11a}, N(R¹¹)S(O)₂R^{11a}, N(R¹¹)S(O)R^{11a}, N(R¹¹)C(O)OR^{11a}, N(R¹¹)C(O)N(R^{11a}R^{11b}), OC(O)N(R^{11a}R^{11a}), оксо (=O), где цикл является по меньшей мере частично насыщенным, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими R^{12} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{11} , R^{11a} , R^{11b} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила с 1-6 атомами углерода, алкенила с 2-6 атомами углерода и алкинила с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

каждый R^{12} независимо представляет собой галоген, CN, C(O)OR¹³, OR¹³, C(O)R¹³, C(O)N(R^{13a}R^{13a}), S(O)₂N(R^{13a}R^{13a}), S(O)N(R^{13a}R^{13a}), S(O)₂R¹³, S(O)R¹³, N(R¹³)S(O)₂N(R^{13a}R^{13b}), SR¹³, N(R^{13a}R^{13a}), NO₂, OC(O)R¹³, N(R¹³)C(O)R^{13a}, N(R¹³)SO₂R^{13a}, N(R¹³)S(O)R^{13a}, N(R¹³)C(O)N(R^{13a}R^{13b}), N(R¹³)C(O)OR^{13a} или OC(O)N(R^{13a}R^{13a});

R^{13} , R^{13a} , R^{13b} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила с 1-6 атомами углерода, алкенила с 2-6 атомами углерода и алкинила с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными.

Неожиданно, раскрытые примеры соединений согласно настоящему изобретению обладают благоприятными физико-химическими свойствами и/или селективностью, которые в совокупности помогают достичь предпочтительной терапевтической эффективности, в то же время ограничивая при этом непредусмотренные последствия.

В случае если переменная или заместитель могут быть выбраны из группы различных вариантов, и такая переменная или заместитель встречается более одного раза, то соответствующие варианты могут быть одинаковыми или разными.

В контексте настоящего изобретения термины используются следующим образом.

Термин "при желании замещен" означает незамещенный или замещенный. Обычно, но не ограничиваясь этим, "один или несколько заместителей" означает один, два или три, предпочтительно, один или два заместителя и, более предпочтительно, один заместитель. Обычно эти заместители могут быть одинаковыми или разными. Термин "один или несколько заместителей" также означает, например, один, два, три, четыре или пять, предпочтительно, в качестве примера, один, два, три или четыре.

"Алкил" означает неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь. Каждый водород у алкильного углерода может быть заменен заместителем, как указано дополнительно.

"Алкенил" означает неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, которая содержит по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Каждый водород у алкенильного углерода может быть заменен заместителем, как указано дополнительно.

"Алкинил" означает неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, которая содержит по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Каждый водород у алкинильного углерода может быть заменен заместителем, как указано дополнительно.

"Алкил с 1-4 атомами углерода" означает алкильную цепь, содержащую 1-4 атома углерода, например в случае присутствия на конце молекулы: метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, вторбутил, третбутилили, например, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, когда две части молекулы соединены этой алкильной группой. Каждый водород у углерода в алкиле с 1-4 атомами углерода может быть заменен заместителем, как указано дополнительно. Термин "алкил с 1-3 атомами углерода" определяется соответственно.

"Алкил с 1-6 атомами углерода" означает алкильную цепь, содержащую 1-6 атомов углерода, например, в случае присутствия на конце молекулы: алкил с 1-4 атомами углерода, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, вторбутил, третбутил, н-пентил, н-гексил, или, например, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, когда две части молекулы соединены этой алкильной группой. Каждый водород у углерода в алкиле с 1-6 атомами углерода может быть заменен заместителем, как указано дополнительно.

"Алкенил с 2-6 атомами углерода" означает алкенильную цепь, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, например, в случае присутствия на конце молекулы: $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, или, например, $-\text{CH}=\text{CH}-$, когда две части молекулы соединены этой алкенильной группой. Каждый водород у углерода в алкениле с 2-6 атомами углерода может быть заменен заместителем, как указано дополнительно.

"Алкинил с 2-6 атомами углерода" означает алкинильную цепь, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, например, в случае присутствия на конце молекулы: $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$, или, например, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, когда две части молекулы соединены этой алкинильной группой. Каждый водород у углерода в алкиниле с 2-6 атомами углерода может быть заменен заместителем, как указано дополнительно.

"Циклоалкил с 3-7 атомами углерода" или "циклоалкильное кольцо с 3-7 атомами углерода" означает циклическую алкильную цепь, содержащую 3-7 атомов углерода, например, циклопропил, циклобутыл, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил. Предпочтительно, циклоалкил означает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил. Каждый водород у циклоалкильного углерода может быть заменен заместителем, как указано в данном документе дополнительно.

Термин "циклоалкил с 3- 5 атомами углерода" или "циклоалкилы-ое кольцо с 3- 5 атомами углерода" определяется соответственно.

"Циклоалкилен с 5 атомами углерода" относится к двухвалентному циклоалкилу с пятью атомами углерода, т.е. к двухвалентному циклопентильному кольцу.

"Циклоалкенилен с 5 атомами углерода" относится к двухвалентному циклоалкенилену, то есть к двухвалентному циклопентену или циклопентадиену.

"Бициклоалкил с 4-12 атомами углерода" или "бициклоалкильное кольцо с 4-12 атомами углерода" означает бициклическую конденсированную, мостиковую или со спиро-соединением алкильную цепь, содержащую от 4 до 12 атомов углерода, например гексагидроиндан, октагидропентален, бицикло[2.2.1]гептан или спиро(3.2)гексан. Каждый водород у бициклоалкильного углерода может быть заменен заместителем, как указано в данном документе дополнительно.

"Галоген" означает фтор, хлор, бром или йод. Обычно, предпочтительно, чтобы галоген представлял собой фтор или хлор.

"3-7-членный гетероцикл" или "3-7-членный гетероцикл" означает кольцо с 3, 4, 5, 6 или 7 циклическими атомами, которое может содержать вплоть до максимального количества двойных связей (ароматическое или неароматическое кольцо, которое является насыщенным полностью, частично или ненасыщенным), причем по меньшей мере от одного циклического атома и вплоть до 4 циклических атомов заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$), кислорода и азота (включая $=\text{N}(\text{O})-$), и причем это кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или азота. Примерами 3-7-членного гетероцикла являются азиридин, азетидин, оксетан, тиепан, фуран, тиофен, пиррол, пирролин, имидазол, имидазолин, пиазол, пиазолин, оксазол, оксазолин, изоксазол, изоксазолин, тиазол, тиазолин, изотиазол, изотиазолин, тиadiaзол, тиadiaзолин, тетрагидрофуран, тетрагидроотиофен, пирролидин, имидазолидин, пиазолидин, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, тиadiaзолидин, сульфолан, пиран, дигидропиран, тетрагидропиран, имидазолидин, пиридин, пиридазин, пиазин, пиримидин, пиперазин, пиперидин, морфолин, тетразол, триазол, триазолидин, тетразолидин, диазепан, азапин или гомопиперазин. Термин "5-6-членный гетероцикл" или "5-6-членный гетероцикл" определяется соответственно и включает 5-6-членный ароматический гетероцикл или гетероцикл. Термин "5-членный гетероцикл" или "5-членный гетероцикл" определяется соответственно и включает 5-членный ароматический гетероцикл или гетероцикл.

Термин "5-членный гетероциклен, содержащий циклический атом азота" относится к двухвалентному 5-членному гетероциклу, в котором по меньшей мере один из пяти циклических атомов представляет собой атом азота, и причем это кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или азота.

"Насыщенный 4-7-членный гетероцикл" или "насыщенный 4-7-членный гетероцикл" означает

полностью насыщенный "4-7-членный гетероцикл" или "4-7-членный гетероцикл".

"По меньшей мере частично насыщенный 4-7-членный гетероцикл" или "по меньшей мере частично насыщенный 4-7-членный гетероцикл" означает по меньшей мере частично насыщенный "4-7-членный гетероцикл" или "4-7-членный гетероцикл".

"5-6-членный ароматический гетероцикл" или "5-6-членный ароматический гетероцикл" означает гетероцикл, являющийся производным от цикlopentadiенила или бензола, где по меньшей мере один атом углерода заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая $-S(O)-$, $-S(O)_2-$), кислорода и азота (включая $=N(O)-$). Примерами таких гетероциклов являются фуран, тиофен, пиррол, имидазол, пиразол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, тиadiaзол, триазол, тетразол, пиридин, пиримидин, пиридазин, пиразин, триазин.

"5-членный ароматический гетероцикл" или "5-членный ароматический гетероцикл" означает гетероцикл, являющийся производным от цикlopentadiенила, где по меньшей мере один атом углерода заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая $-S(O)-$, $-S(O)_2-$), кислорода и азота (включая $=N(O)-$). Примерами таких гетероциклов являются фуран, тиофен, пиррол, имидазол, пиразол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, тиadiaзол, триазол, тетразол.

"7-12-членный гетеробифцикл" или "7-12-членный гетеробифцикл" означает гетероциклическую систему из двух колец с 7-12 циклическими атомами, где по меньшей мере один циклический атом является общим для обоих колец и которая может содержать вплоть до максимального количества двойных связей (ароматическое или неароматическое кольцо, которое является насыщенным полностью, частично или ненасыщенным), причем по меньшей мере от одного циклического атома до 6 циклических атомов заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая $-S(O)-$, $-S(O)_2-$), кислорода и азота (включая $=N(O)-$), и причем это кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или азота. Примерами 7-12-членного гетеробифцикла являются индол, индолин, бензофуран, бензотиофен, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол, бензизотиазол, бензимидазол, бензимидазолин, хинолин, хиназолин, дигидрохиназолин, хинолин, дигидрохинолин, тетрагидрохинолин, декагидрохинолин, изохинолин, декагидроизохинолин, тетрагидроизохинолин, дигидроизохинолин, бензазепин, пурин или птеридин. Термин 7-12-членный гетеробифцикл также включает спироструктуры из двух колец, такие как 6-окса-2-азаспиро[3,4]октан, 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил или 2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-6-ил или мостиковые гетероциклы, такие как 8-азабицикло[3.2.1]октан или 2,5-diazабифцикло[2.2.2]октан-2-ил или 3,8-diazабифцикло[3.2.1]октан.

"Насыщенный 7-12-членный гетеробифцикл" или "насыщенный 7-12-членный гетеробифцикл" означает полностью насыщенный "7-12-членный гетеробифцикл" или "7-12-членный гетеробифцикл".

"По меньшей мере частично насыщенный 7-12-членный гетеробифцикл" или "по меньшей мере частично насыщенный 7-12-членный гетеробифцикл" означает по меньшей мере частично насыщенный "7-12-членный гетеробифцикл" или "7-12-членный гетеробифцикл".

"9-11-членный ароматический гетеробифцикл" или "9-11-членный ароматический гетеробифцикл" означает гетероциклическую систему из двух колец, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и причем эта гетероциклическая циклическая система имеет от 9 до 11 циклических атомов, где два циклических атома являются общими для обоих колец, и которая может содержать вплоть до максимального количества двойных связей (полностью или частично ароматическая), причем по меньшей мере от одного циклического атома до 6 циклических атомов заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы (включая $-S(O)-$, $-S(O)_2-$), кислорода и азота (включая $=N(O)-$), и причем это кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или азота. Примерами 9-11-членного ароматического гетеробифцикла являются индол, индолин, бензофуран, бензотиофен, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол, бензизотиазол, бензимидазол, бензимидазолин, хинолин, хиназолин, дигидрохиназолин, дигидрохинолин, тетрагидрохинолин, изохинолин, тетрагидроизохинолин, дигидроизохинолин, бензазепин, пурин или птеридин. Термины "9-10-членный ароматический гетеробифцикл" или "9-10-членный ароматический гетеробифцикл" определяются соответственно.

Предпочтительными соединениями формулы (I) являются те соединения, в которых один или несколько из остатков, содержащихся в них, имеют значения, указанные выше или ниже, причем все комбинации предпочтительных определений заместителей являются объектом настоящего изобретения. Что касается всех предпочтительных соединений формулы (I), настоящее изобретение также включает все таутомерные и стереоизомерные формы и их смеси во всех соотношениях и их фармацевтически приемлемые соли.

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения заместители, упомянутые ниже, независимо имеют следующее значение. Следовательно, один или несколько из этих заместителей могут иметь предпочтительные или более предпочтительные значения, указанные ниже.

Предпочтительно, X^1 представляет собой NH или $N-C_{1-4}$ -алкил, где C_{1-4} -алкил при желании замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH и $O-C_{1-3}$ -алкила, причем эти заместители являются одинаковыми или разными, более предпочтительно, X^1 представляет собой NH, $N(CH_3)$, $N(CH_2CH_3)$ или $N(CH_2CH_2OCH_3)$, еще более предпочтительно, NH или $N(CH_3)$, еще более предпочтительно, NH.

Предпочтительно, X^{1a} представляет собой $CH(R^{a3})$ или $CH(R^{a3})CH_2$, еще более предпочтительно, $CH(R^{a3})$.

Предпочтительно, R^{a2} , R^{a3} независимо выбирают из группы, состоящей из H, OH; O- C_{1-4} -алкила, галогена, алкила с 1-4 атомами углерода и A^{2a} и R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} , R^{a7} независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, алкила с 1-4 атомами углерода и A^{2a} , при условии, что только один из R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} , R^{a7} представляет собой A^{2a} , или R^{a5} , R^{a7} соединены с образованием оксогруппы.

Предпочтительно, R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} , R^{a7} независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, алкила с 1-4 атомами углерода и A^{2a} , при условии, что только один из R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} , R^{a7} представляет собой A^{2a} . Более предпочтительно, R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} , R^{a7} представляют собой H, или R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} , R^{a6} представляют собой H, а R^{a5} , R^{a7} соединены с образованием оксо-группы. Еще более предпочтительно, R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} , R^{a7} представляют собой H.

Предпочтительно, A^1 представляет собой 5-членный гетероциклен, содержащий циклический атом азота, и причем A^1 при желании замещен одним или несколькими R^4 , которые являются одинаковыми или разными.

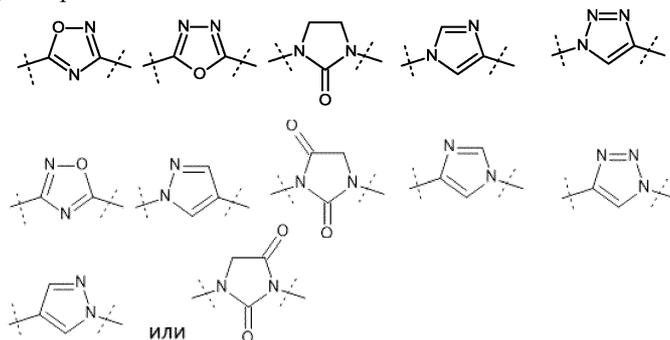
Более предпочтительно, A^1 представляет собой 5-членный гетероциклен, содержащий циклический атом азота, выбранный из группы двухвалентных гетероциклов, состоящей из оксадиазола, имидазола, имидазолидина, пиразола и триазола, предпочтительно, оксадиазол, и причем A^1 при желании замещен одним или несколькими R^4 , которые являются одинаковыми или разными.

Предпочтительно, A^1 является незамещенным или замещенным одним или двумя R^4 , которые являются одинаковыми или разными, предпочтительно, A^1 является незамещенным.

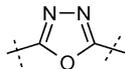
Предпочтительно, R^4 независимо представляет собой оксо ($=O$), где кольцо является по меньшей мере частично насыщенным, галоген, CN , OR^5 или алкил с 1-6 атомами углерода, где алкил с 1-6 атомами углерода при желании замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными.

Предпочтительно, R^4 представляет собой оксо, где кольцо является по меньшей мере частично насыщенным.

Предпочтительно, A^1 представляет собой



Более предпочтительно, A^1 представляет собой



В одном варианте осуществления A^2 представляет собой R^{6a} .

Предпочтительно, R^{6a} представляет собой OR^{6a1} .

В одном варианте осуществления R^{6a1} , R^{6a2} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила с 1-6 атомами углерода, алкенила с 2-6 атомами углерода, алкинила с 2-6 атомами углерода и A^{2a} , причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, CN , OR^{6a3} , OA^{2a} и A^{2a} , причем эти заместители являются одинаковыми или разными.

Предпочтительно, R^{6a1} представляет собой A^{2a} или алкил с 1-6 атомами углерода, при желании замещенный одним или несколькими галогенами и/или одним A^{2a} и/или одним OR^{6a3} . Более предпочтительно, R^{6a1} представляет собой алкил с 1-6 атомами углерода, при желании замещенный одним или несколькими F и/или одним OR^{6a3} .

Предпочтительно, R^{6a} представляет собой алкил с 1-6 атомами углерода, при желании замещенный одним или несколькими галогенами и/или одним A^{2a} и/или одним OR^{6a3} . Более предпочтительно, R^{6a} представляет собой алкил с 1-6 атомами углерода, при желании замещенный одним или несколькими галогенами и/или одним OR^{6a3} .

В одном предпочтительном варианте осуществления R^{6a1} представляет собой незамещенный алкил с 4-6 атомами углерода, более предпочтительно, 3-метилбут-1-ил или н-бутил. В другом предпочтительном варианте осуществления R^{6a1} представляет собой алкил с 2-6 атомами углерода, замещенный одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными, предпочтительно, одним

или несколькими атомами фтора, более предпочтительно R^{6a1} представляет собой 3,3,3-трифторпропил, 2-метил-3,3,3-трифторпропил, 4,4,4-трифторбут-2-ил, 2,2,3,3,3-пентафторпропил, 3,3-дифторбутил или 3,3,3-трифторбутил. В другом предпочтительном варианте осуществления R^{6a1} представляет собой A^{2a} , CH_2A^{2a} , $CH_2CH_2A^{2a}$, причем A^{2a} является незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными, предпочтительно, одним или несколькими атомами фтора, более предпочтительно, R^{6a1} представляет собой циклобутил, циклопентил, CH_2 -циклопропил, CH_2 -циклобутил, CH_2CH_2 -циклопропил, причем R^{6a1} замещен одним или несколькими F.

В особенно предпочтительном варианте осуществления A^2 представляет собой R^{6a} , R^{6a} представляет собой OR^{6a1} и R^{6a1} представляет собой $CH_2CH_2CF_3$ или $CH_2CH_2OCF_3$, предпочтительно, $CH_2CH_2OCF_3$.

Предпочтительно, R^{6a2} представляет собой H.

Предпочтительно R^{6a} представляет собой OC_{1-4} -алкил; OC_{1-4} -алкил- OC_{1-4} -алкил, где каждый C_{1-4} -алкил при желании имеет от одного до трех заместителей F, или OCH_2A^{2a} .

В другом варианте осуществления A^2 представляет собой A^{2a} .

Предпочтительно, A^{2a} представляет собой фенил, циклоалкил с 3-7 атомами углерода или 3-7-членный гетероцикл, причем A^{2a} при желании замещен одним или несколькими R^6 , которые являются одинаковыми или разными.

Предпочтительно, A^{2a} представляет собой фенил, циклобутил, азетидинил, пирролидинил, или 5-6-членный ароматический гетероцикл, предпочтительно, пиридил, пиазинил, пиридазинил, пиразолил или 1,2,4-оксадиазолил, причем A^{2a} при желании замещен одним или несколькими R^6 , которые являются одинаковыми или разными.

Более предпочтительно, A^{2a} представляет собой фенил или 5-6-членный ароматический гетероцикл, предпочтительно, пиридил, пиазинил, пиридазинил, пиразолил или 1,2,4-оксадиазолил, причем A^{2a} при желании замещен одним или несколькими R^6 , которые являются одинаковыми или разными.

Еще более предпочтительно, A^{2a} представляет собой фенил, циклобутил, пиридил, азетидинил, пиразолил или пирролидинил, причем A^{2a} при желании замещен одним или несколькими R^6 , которые являются одинаковыми или разными.

Предпочтительно, A^{2a} представляет собой циклоалкил с 3-7 атомами углерода, более предпочтительно, циклобутил, причем A^{2a} при желании замещен одним или несколькими R^6 , которые являются одинаковыми или разными.

Предпочтительно, A^{2a} замещен одним или двумя R^6 , которые являются одинаковыми или разными.

Предпочтительно, R^6 независимо представляет собой F, Cl, CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , O-циклопропил или циклопропил. Более предпочтительно, R^6 независимо представляет собой F, Cl, CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 или циклопропил, предпочтительно, F, Cl, CF_3 , OCH_3 , CH_3 , CH_2CH_3 или циклопропил.

Предпочтительно, R^2 представляет собой CH_3 , F или H, более предпочтительно, H.

Предпочтительно, R^9 , R^{9a} , R^{9b} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила с 1-6 атомами углерода, алкенила с 2-6 атомами углерода и алкинила с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода при желании замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными, или одним OH, или одним OC_{1-4} -алкилом, или одним A^3 .

Предпочтительно, R^3 представляет собой A^3 .

Предпочтительно, A^3 представляет собой фенил, пиридил, пиазинил, пиримидазил, циклопропил, циклобутил или циклогексил, причем A^3 при желании замещен одним или несколькими R^{10} , которые являются одинаковыми или разными. Более предпочтительно, A^3 представляет собой фенил, причем A^3 при желании замещен одним или несколькими R^{10} , которые являются одинаковыми или разными.

Предпочтительно, A^3 замещен одним, двумя или тремя, предпочтительно, одним или двумя, (более предпочтительно, двумя) R^{10} , которые являются одинаковыми или разными.

Предпочтительно, R^2 и R^3 соединены вместе с атомом кислорода и углерода, к которым они присоединены, с образованием дигидробензопиранового кольца, причем это кольцо при желании замещено одним или несколькими R^{10} , которые являются одинаковыми или разными, предпочтительно, это кольцо замещено одним или двумя R^{10} .

Предпочтительно, R^{10} независимо представляет собой F, Cl, Br, CN, CHF_2 , CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , $CH=O$, CH_2OH или CH_3 , предпочтительно, F, Cl, Br, CF_3 , OCF_3 , $CH=O$, CH_2OH или CH_3 , более предпочтительно, F, Cl, CF_3 , $CH=O$, CH_2OH или CH_3 . Более предпочтительно, R^{10} независимо представляет собой F или Cl.

Предпочтительно, R^{a1} представляет собой H или алкил с 1-4 атомами углерода, где алкил с 1-4 атомами углерода при желании замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH и O- C_{1-3} -алкила, причем эти заместители являются одинаковыми или разными, предпочтительно, R^{a1} представляет собой H, CH_3 или CH_2CH_3 , более предпочтительно, R^{a1} представляет собой H.

Соединения формулы (I), в которых некоторые или все упомянутые выше группы имеют предпочтительные или более предпочтительные значения, также являются объектом настоящего изобретения.

Предпочтительные конкретные соединения согласно настоящему изобретению выбирают из груп-

пы, состоящей из

третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлорфенокси)пропанамидо]-2-[5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата
 2-(4-хлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]пропанамида

N-[(3R,6S)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]-2-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамида

третбутил-(2R,5S)-5-[2-[(6-хлор-5-фторпиперидин-3-ил)окси]ацетамидо]-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата
 2-[(6-хлор-5-фторпиперидин-3-ил)окси]-N-[(3S,6R)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

третбутил-(2R,5S)-5-[2-(3,4-дихлорфенокси)ацетамидо]-2-[5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата
 2-(3,4-дихлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенокси]-N-[(3S,6R)-6-[5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-[4-хлор-3-(дифторметил)фенокси]-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-метилфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(3,4-диметилфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамида

N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]-2-[[6-(трифторметил)пиперидин-3-ил]окси]ацетамида

2-[3-метокси-4-(трифторметил)фенокси]-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид

третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-2-фторфенокси)ацетамидо]-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата

2-(4-хлор-2-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(3-хлор-4-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-[4-(трифторметил)фенокси]-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(3,4-дихлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-2,3-дифторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3,5-дифторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-[3-фтор-4-(трифторметил)феноксидил]-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфеноксидил)-2,2-дифтор-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-[3-хлор-4-(трифторметил)феноксидил]-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(3,4,5-трихлорфеноксидил)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-бромфеноксидил)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-[3-(трифторметил)феноксидил]-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-цианофеноксидил)-N-[(3S,6R)-6-[5-[2-(трифторметокси)этоксидил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

третбутил-(2R,4S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфеноксидил)ацетамидо]-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата

2-(4-хлор-3-фторфеноксидил)-N-[(3S,5R)-5-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-3-ил]ацетамида

третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфеноксидил)ацетамидо]-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата

2-(4-хлор-3-фторфеноксидил)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфеноксидил)-N-[(3S,6R)-6-[5-(6-метилпиперидин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3R,6S)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3R,6R)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

рац-2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3R,6S)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-оксопиперидин-3-ил]ацетамида

рац-2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3R,6R)-2-оксо-6-{5-[(1S,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамида

третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

третбутил(2S,5R)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3R,6S)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3R,6S)-6-{3-[3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3R,6S)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-метилпиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-метилпиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-этилпиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфеноксид)-N-[(3R,6S)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-этилпиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфеноксид)-N-[(3R,6S)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-(2-метоксиэтил)пиперидин-3-ил]ацетамида

третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфеноксид)ацетамидо]-2-[5-[(1S,3S)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата

2-(4-хлор-3-фторфеноксид)-N-[(3S,6R)-6-[5-[(1S,3S)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

N-[(3S,6R)-6-[5-(5-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]-2-(4-хлор-3-фторфеноксид)ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфеноксид)-N-[(3S,6R)-6-[5-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфеноксид)-N-[(3S,6R)-6-[5-(5-хлорпиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфеноксид)-N-[(3S,6R)-6-[5-(4-хлор-3-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфеноксид)-N-[(3S,6R)-6-[5-[3-(трифторметокси)пропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфеноксид)ацетамидо]-2-[5-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата

2-(4-хлор-3-фторфеноксид)-N-[(3S,6R)-6-[5-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[5-(3-циклопропоксициклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3-циклопропоксициклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(3,4-дихлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-[(1s,3s)-3-(дифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-[(трифторметокси)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-[(4,4,4-трифторбутан-2-ил)окси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3-дифторбутокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

N-[(3S,6R)-6-(5-бутокси-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-3-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(3,3-дифторциклопентил)окси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-(2-циклопропилэтокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-(3-метилбутокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(2,2-дифторциклобутил)метокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-(3,3-дифторциклобутокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-(4,4,4-трифторбутокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(дифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилата

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-(пентилокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-(3-метоксипропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(2-циклопропоксиэтокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(2-этоксиэтокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(2-циклобутоксизтокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3R,6S)-6-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-[(4,4-дифторпентил)окси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(3,4-дихлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

N-[(3S,6R)-6-[5-(2-циклопропоксиэтокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]-2-(3,4-дихлорфенокси)ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-[2-(2,2-дифторциклопропокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-[2-(трифторметил)циклопропил]метокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[5-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[3-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[3-метил-3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-(5-{метил[2-(трифторметокси)этил]амино}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-(3-циклопропоксиазетидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-{5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}пиперидин-1-карбоксилата

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

третбутил-(2R,5S)-5-[2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]ацетамидо]-2-[5-(3,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата

2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-1-метил-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-(5-[2-((1R)-2,2-дифторциклопропокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-(5-[2-((1S)-2,2-дифторциклопропокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(1r,3r)-3-циклопропоксициклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(1s,3s)-3-циклопропоксициклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

(2R)-2-(4-хлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]пропанамида

(2S)-2-(4-хлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]пропанамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-2-оксопиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3R,6S)-6-{5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-2-оксопиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(3S)-3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(3R)-3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]-2-[4-(трифторметил)фенокси]ацетамида

2-[3-хлор-4-(дифторметил)фенокси]-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида

и

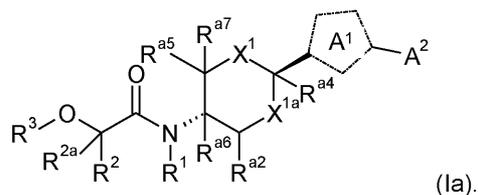
2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенокси]-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамида.

В случаях, когда может иметь место таутомерия, такая как, например, кето-енольная таутомерия, соединений формулы (I), индивидуальные формы, такие как, например, кетонная и енольная форма, включаются по отдельности и вместе, в виде смесей в любом соотношении. То же самое относится к стереоизомерам, таким как, например, энантиомеры, цис-/транс-изомеры, конформеры и тому подобное.

В частности, когда в соединении согласно формуле (I) приведены энантиомерные или диастереомерные формы, то каждая чистая форма в отдельности и любая смесь по меньшей мере двух чистых

форм в любом соотношении включается в формулу (I) и является объектом настоящего изобретения.

Предпочтительное соединение представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер формулы (I) с относительной конфигурацией, как показано в формуле (Ia)



Меченые изотопами соединения формулы (I) также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Способы введения изотопной метки известны в данной области техники. Предпочтительными изотопами являются изотопы элементов H, C, N, O и S. Сольваты и гидраты соединений формулы (I) также находятся в пределах объема настоящего изобретения.

При желании изомеры можно разделить способами, хорошо известными в данной области техники, например с помощью жидкостной хроматографии. То же самое относится и к энантиомерам при использовании, например, хиральных стационарных фаз. Кроме того, энантиомеры могут быть выделены путем превращения их в диастереомеры, то есть сочетания с энантиомерно чистым вспомогательным соединением, последующего разделения полученных диастереомеров и отщепления вспомогательного остатка. В качестве альтернативы, любой энантиомер соединения формулы (I) может быть получен стереоселективным синтезом с использованием оптически чистых исходных материалов, реагентов и/или катализаторов.

В случае если соединения, соответствующие формуле (I), содержат одну или несколько кислотных или основных групп, изобретение также включает их соответствующие фармацевтически или токсикологически приемлемые соли, в частности их фармацевтически применимые соли. Таким образом, соединения формулы (I), которые содержат кислотные группы, могут использоваться согласно изобретению, например, в виде солей щелочных металлов, солей щелочноземельных металлов или в виде солей аммония. Более конкретные примеры таких солей включают натриевые соли, калиевые соли, кальциевые соли, магниевые соли или соли с аммиаком или органическими аминами, такими как, например, этиламин, этаноламин, триэтианоламин, или аминокислотами. Соединения формулы (I), которые содержат одну или несколько основных групп, т.е. групп, которые могут быть протонированы, могут присутствовать и могут использоваться согласно изобретению в форме их солей присоединения с неорганическими или органическими кислотами. Примеры подходящих кислот включают хлористый водород, бромистый водород, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, нафталиндисульфоновые кислоты, щавелевую кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, салициловую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, пропионовую кислоту, пивалиновую кислоту, диэтилуксусную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, пимелиновую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, сульфаминовую кислоту, фенилпропионовую кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, изоникотиновую кислоту, лимонную кислоту, адипиновую кислоту, и другие кислоты, известные специалисту в данной области техники. Если соединения формулы (I) одновременно содержат в молекуле кислотные и основные группы, то изобретение также включает, помимо упомянутых солевых форм, внутренние соли или бетаины (цвиттерионы). Соответствующие соли согласно формуле (I) могут быть получены обычными методами, которые известны специалисту в данной области техники, например, путем контактирования их с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергаторе или с помощью анионного обмена или катионного обмена с другими солями. Настоящее изобретение также включает все соли соединений формулы (I), которые из-за низкой физиологической совместимости не подходят напрямую для использования в фармацевтических препаратах, но которые могут использоваться, например, в качестве промежуточных продуктов для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых солей.

Как показано ниже, считается, что соединения согласно настоящему изобретению являются подходящими для модулирования пути интегрированной реакции на стресс.

Интегрированная реакция на стресс (ISR) представляет собой клеточную реакцию на стресс, общую для всех эукариот (1). Нарушение регуляции передачи сигнала ISR имеет важные патологические последствия, связанные, среди прочего, с воспалением, вирусной инфекцией, диабетом, раком и нейродегенеративными заболеваниями.

ISR является общей чертой для различных типов клеточных стрессов, приводящих к фосфорилированию альфа-субъединицы фактора инициации трансляции 2 эукариот (eIF2alpha) при серине 51, что приводит к подавлению нормального синтеза белка и экспрессии генов реакции на стресс (2). В клетках млекопитающих фосфорилирование осуществляется семейством из четырех киназ eIF2alpha, а именно: PKR-подобной протеинкиназой эндоплазматического ретикулаума (PERK), двухпочечной РНК-зависи-

мой протеинкиназой (PKR), гем-регулируемой eIF2alpha-киназой (HRI) и киназой общего контроля с постоянной репрессией 2 (GCN2), причем для каждой из них в ответ на различные стрессы окружающей среды и физиологические стрессы (3).

eIF2alpha вместе с eIF2beta и eIF2gamma образует комплекс eIF2, ключевой участник в инициации нормальной трансляции мРНК (mRNA) (4). Комплекс eIF2 связывает GTP и Met-tRNA_i, образуя тройной комплекс (eIF2-GTP-Met-tRNA_i), который рекрутируется рибосомами для инициации трансляции (5, 6).

eIF2B представляет собой гетеродекамерный комплекс, состоящий из 5 субъединиц (альфа, бета, гамма, дельта, эпсилон), которые в двояной форме образуют GEF-активный декамер (7).

В ответ на активацию ISR фосфорилированный eIF2alpha ингибирует eIF2B-опосредованный обмен GDP на GTP, что приводит к уменьшению образования тройных комплексов и, следовательно, к ингибированию трансляции нормальных мРНК, характеризующейся связыванием рибосом со стартовым кодоном 5'AUG (8). В этих условиях пониженного содержания тройных комплексов трансляция нескольких специфических мРНК, включая мРНК, кодирующую фактор транскрипции ATF4, активируется посредством механизма, включающего измененную трансляцию вышестоящих открытых рамок считывания ORF (uORF) (7, 9, 10). Эти мРНК обычно содержат одну или несколько uORF, которые обычно функционируют в не подвергающихся стрессу клетках, ограничивая поток рибосом к основной кодирующей ORF. Например, в нормальных условиях uORF в 5'UTR ATF захватывают рибосомы и предотвращают трансляцию кодирующей последовательности ATF4. Однако в стрессовых условиях, то есть в условиях пониженного образования тройных комплексов, вероятность для рибосом просканировать эти вышестоящие ORF и иницировать трансляцию в ORF, кодирующей ATF4, увеличивается. ATF4 и другие факторы реакции на стресс, экспрессируемые таким образом, впоследствии определяют экспрессию ряда дополнительных генов реакции на стресс. Острая фаза заключается в экспрессии белков, которые направлены на восстановление гомеостаза, в то время как хроническая фаза приводит к экспрессии проапоптотических факторов (1, 11, 12, 13).

Повышенный уровень маркеров передачи сигналов ISR был продемонстрирован при различных состояниях, среди которых находятся рак и нейродегенеративные заболевания. При раке трансляция, регулируемая ER-стрессом, увеличивает толерантность к условиям гипоксии и способствует росту опухоли (14, 15, 16), а делеция PERK путем нацеливания на гены, как было показано, замедляет рост опухолей, полученных из трансформированных эмбриональных фибробластов мышей PERK^{-/-} (14, 17). Кроме того, недавний отчет предоставил доказательство концепции того, что использование моделирования ксенотрансплантата, полученного от пациента, на мышцах для активаторов eIF2B является эффективным при лечении формы агрессивного метастатического рака простаты (28). В совокупности, предотвращение цитопротективной передачи сигналов ISR может представлять собой эффективную стратегию борьбы с пролиферацией для лечения по крайней мере некоторых форм рака.

Кроме того, модуляция передачи сигнала ISR может оказаться эффективной для сохранения синаптической функции и снижения нейронального ослабления, в том числе при нейродегенеративных заболеваниях, которые характеризуются неправильно свернутыми белками и активацией реакции несвернутых белков (UPR), таких как амиотрофический латеральный склероз (ALS), лобно-височная деменция (FTD), болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD) и болезни Крейтцфельда-Якоба (прионные болезни) (18, 19, 20). В случае с прионным заболеванием существует пример нейродегенеративного заболевания, когда было показано, что фармакологическое, а также генетическое ингибирование передачи сигнала ISR может нормализовать уровни трансляции белков, восстановить синаптическую функцию и предотвратить потерю нейронов (21). В частности, снижение уровней фосфорилированного eIF2alpha за счет сверхэкспрессии фосфатазы, контролирующей уровни фосфорилированного eIF2alpha, увеличивало выживаемость мышей, инфицированных прионами, в то время как устойчивое фосфорилирование eIF2alpha снижало выживаемость (22).

Кроме того, прямые доказательства важности контроля уровней экспрессии белков для правильного функционирования мозга существуют в виде редких генетических заболеваний, влияющих на функции eIF2 и eIF2B. Мутация в eIF2gamma, которая нарушает целостность комплекса eIF2 и, следовательно, приводит к снижению нормальных уровней экспрессии белка, связана с синдромом задержки умственного развития (ID) (23). Было показано, что частичная потеря функции мутаций в субъединицах eIF2B является причиной редкой лейкодистрофической болезни исчезающего белого вещества головного мозга (VWMD) (24, 25). В частности, было показано, что стабилизация частичной потери функции eIF2B в модели мышей с VWMD с помощью небольшой молекулы, относящейся к ISRIB, снижает маркеры ISR и улучшает функциональные, а также патологические ожидаемые результаты (26, 27).

Настоящее изобретение представляет соединения согласно настоящему изобретению в свободной или фармацевтически приемлемой солевой форме или в форме сольватов, гидратов, таутомеров или стереоизомеров для применения при лечении заболеваний или расстройств, упомянутых в данном документе. То же самое применимо к фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Таким образом, одним аспектом настоящего изобретения является соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер согласно настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства, как упомянуто выше. То же самое применимо к

фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Описанный метод лечения может применяться к млекопитающим, таким как собаки, кошки, коровы, лошади, кролики, обезьяны и люди. Предпочтительно пациентом-млекопитающим является пациент-человек.

Соответственно, настоящее изобретение предоставляет соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению для применения в лечении или предотвращении одного или нескольких заболеваний или расстройств, связанных с интегрированной реакцией на стресс.

Другим аспектом настоящего изобретения является соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, или фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения или предотвращения одного или нескольких заболеваний или расстройств, связанных с интегрированной реакцией на стресс.

Другим аспектом настоящего изобретения является применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для производства лекарственного средства для лечения или профилактики одного или нескольких расстройств или заболеваний, связанных с интегрированной реакцией на стресс.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ лечения, контроля, отсрочки или предотвращения у пациента-млекопитающего, нуждающегося в лечении, одного или нескольких заболеваний или расстройств, связанных с интегрированной реакцией на стресс, причем этот способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Настоящее изобретение предоставляет соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению для применения в лечении или предотвращении одного или нескольких заболеваний или расстройств, упомянутых ниже.

Другим аспектом настоящего изобретения является соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер или фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению для применения в способе лечения или предотвращения одного или нескольких заболеваний или расстройств, упомянутых ниже.

Другим аспектом настоящего изобретения является применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для производства лекарственного средства для лечения или профилактики одного или нескольких расстройств или заболеваний, упомянутых ниже.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ лечения, контроля, отсрочки или предотвращения у пациента-млекопитающего, нуждающегося в лечении, одного или нескольких заболеваний или расстройств, упомянутых ниже, причем этот способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Заболевания или расстройства включают, но без ограничения ими, лейкодистрофии, синдром умственной отсталости, нейродегенеративные заболевания и расстройства, неопластические заболевания, инфекционные заболевания, воспалительные заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата, метаболические заболевания, глазные заболевания, а также заболевания, выбранные из группы, состоящей из фиброза органов, хронических и острых заболеваний печени, хронических и острых заболеваний легких, хронических и острых заболеваний почек, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистых заболеваний, аритмий, атеросклероза, повреждения спинного мозга, ишемического инсульта и невропатической боли.

Лейкодистрофии.

Примеры лейкодистрофии включают, но без ограничения ими, болезнь исчезающего белого вещества головного мозга (VWMD) и детскую атаксию с гипомиелинизацией ЦНС (например, связанную с нарушением функции eIF2 или компонентов в сигнальной трансдукции или пути передачи сигнала, включающих eIF2).

Синдром умственной отсталости.

Умственная отсталость, в частности, относится к состоянию, при котором человек имеет определенные ограничения в интеллектуальных функциях, таких как общение, забота о самом себе, и/или имеет нарушенные социальные навыки. Синдромы умственной отсталости включают, но без ограничения ими, состояния умственной отсталости, связанные с нарушением функции eIF2 или компонентов в сигнальной трансдукции или пути передачи сигнала, включающих eIF2.

Нейродегенеративные заболевания/расстройства.

Примеры нейродегенеративных заболеваний и расстройств включают, но без ограничения ими, бо-

лезнь Александра, болезнь Альперса, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, атаксию-телеангиэктазию, болезнь Баттена (также известную как болезнь Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (BSE), болезнь Канавана, синдром Коккейна, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельда-Якоба, лобно-височную деменцию, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, болезнь Хантингтона, ВИЧ-ассоциированную деменцию, болезнь Кеннеди, болезнь Краббе, Куру, деменцию с тельцами Леви, болезнь Мачадо-Джозефа (спиноцеребеллярная атаксия 3-го типа), рассеянный склероз, множественную системную атрофию, нарколепсию, нейроборрелиоз, болезнь Паркинсона, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, болезнь Пика, первичный боковой склероз, прионные болезни, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Рефсумса, болезнь Сандхоффа, болезнь Шильдера, подострую сочетанную дегенерация спинного мозга на фоне злокачественной анемии, шизофрению, спиноцеребеллярную атаксию (несколько типов с различными характеристиками), спинальную мышечную атрофию, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского, сухотку спинного мозга и таупатии.

В частности, нейродегенеративное заболевание или нарушение выбирают из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и бокового амиотрофического склероза.

Неопластические заболевания.

Неопластическое заболевание можно понимать в самом широком смысле как любую ткань, возникающую в результате неконтролируемого роста клеток. Во многих случаях новообразование приводит по меньшей мере к образованию объемной массы ткани, необязательно иннервируемой кровеносными сосудами. Оно может включать или не включать образование одного или нескольких метастаз/метастазирований. Неопластическое заболевание согласно настоящему изобретению может представлять собой любое новообразование, классифицированное Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й редакции (МКБ-10 (англ. ICD-10), классов C00-D48).

Например, неопластическое заболевание согласно настоящему изобретению может представлять собой наличие одного или нескольких злокачественных новообразований (опухолей) (классы C00-C97 по МКБ-10), может представлять собой наличие одного или нескольких новообразований *in situ* (классы D00 - D09 по МКБ-10), может представлять собой наличие одного или нескольких доброкачественных новообразований (классы D10 - D36 по МКБ-10) или может представлять собой наличие одного или нескольких новообразований неопределенного или неизвестного характера (классы D37 - D48 по МКБ-10). Предпочтительно, неопластическое заболевание согласно настоящему изобретению относится к наличию одного или нескольких злокачественных новообразований, то есть является злокачественной неоплазией (классы C00-C97 по МКБ-10).

В более предпочтительном варианте осуществления это неопластическое заболевание представляет собой рак.

Рак можно понимать в самом широком смысле как любое злокачественное неопластическое заболевание, т.е. наличие у пациента одного или нескольких злокачественных новообразований. Рак может быть солидным или гематологическим. В данном документе рассматриваются, без ограничения ими, лейкозы, лимфомы, карциномы и саркомы.

В частности, в данный документ включены неопластические заболевания, такие как рак, характеризующиеся повышенным уровнем маркеров ISR.

Примеры рака включают, но без ограничения ими, рак щитовидной железы, рак эндокринной системы, рак поджелудочной железы, рак мозга (например, мультиформную глиобластому, глиому), рак груди (например, ER-положительный, ER-отрицательный, устойчивый к химиотерапии, устойчивый к герцептину, HER2-положительный, резистентный к доксорубину, резистентный к тамоксифену, протоковую карциному, лобулярную карциному, первичный, метастатический), рак шейки матки, рак яичников, рак матки, рак толстой кишки, рак головы и шеи, рак печени (например, гепатоцеллюлярную карциному), рак почки, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак легкого, аденокарциному, крупноклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, карциноидную опухоль, саркому), рак толстой кишки, рак пищевода, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак костей, рак желудка, рак простаты и рак кожи (например, меланому).

Другие примеры включают, но без ограничения ими, миелому, лейкомию, мезотелиому и саркому.

Дополнительные примеры включают, но без ограничения ими, медуллобластому, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, глиому, мультиформную глиобластому, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли головного мозга, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественную карциноидную опухоль, рак мочевого пузыря, предраковые поражения кожи, рак яичек, лимфомы, рак мочеполовых путей, злокачественную гиперкальциемию, рак эндометрия, рак коры надпочечников, новообразования эндокринной или экзокринной частей поджелудочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы, меланому, колоректальный рак, папиллярный рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярную карциному, рак соска молочной железы Педжета, филоидные опухоли, лобулярную карциному, протоковую карциному, рак звездчатых клеток поджелудочной железы и рак звездчатых клеток печени.

Примеры лейкозов включают, но без ограничения ими, острый нелимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, острый гранулоцитарный лейкоз, хронический гранулоцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых, нелейкемический лейкоз, лейкемический лейкоз, базофильный лейкоз, недифференцируемый лейкоз, лейкоз крупного рогатого скота, хронический миелоцитарный лейкоз, гематодерматоз, эмбриональный лейкоз, эозинофильный лейкоз, лейкоз Гросса, волосатоклеточный лейкоз, гемобластный лейкоз, гемоцитобластный лейкоз, гистиоцитный лейкоз, лейкоз стволовых клеток, острый моноцитарный лейкоз, лейкопенический лейкоз, лимфатический лейкоз, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, лимфогенный лейкоз, лимфоидный лейкоз, лимфосаркома-клеточный лейкоз, тучноклеточный лейкоз, мегакариоцитарный лейкоз, микромиелобластный лейкоз, моноцитарный лейкоз, миелобластный лейкоз, миелоцитарный лейкоз, миелоидный гранулоцитарный лейкоз, миеломоноцитарный лейкоз, лейкоз Naegeli, плазматочный лейкоз, множественную миелому, плазмоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, лейкоз клеток Ридера, лейкоз Шиллинга, лейкоз стволовых клеток, сублейкемический лейкоз и недифференцированный клеточный лейкоз.

Примеры сарком включают, но без ограничения ими, хондросаркому, фибросаркому, лимфосаркому, меланобластому, миксосаркому, остеосаркому, саркому Абемети (Abemethy), злокачественную липому, липосаркому, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластосаркому, ботриоидную саркому, гранулоцитарную саркому, хориокарциному, эмбриональную саркому, опухоль Вильмса (Wilms), саркому эндометрия, стромальную саркому, саркому Юинга (Ewing), фасциальную саркому, фибробластную саркому, злокачественную гигантоклеточную саркому, гранулоцитарную саркому, саркому Ходжкина, идиопатическую множественную геморрагическую саркому, иммунобластическую саркому В-клеток, лимфому, иммунобластическую саркому Т-клеток, саркому Йенсена (Jensen), саркому Капоши (Kaposi), саркому купферовских клеток, ангиосаркому, лейкосаркому, злокачественную мезенхимому, периостальную саркому, саркому ретикулоцитов, саркому Рауса (Rous), листовидную цистосаркому, синовиальную саркому и телеангиэктатическую саркому.

Примеры меланом включают, но без ограничения ими, акральную лентигинозную меланому, амеланотическую меланому, эпителиоидный невус, меланому Клаудмана, меланому S91, меланому Хардинга-Пасси, ювенильную меланому, злокачественную меланому лентиги, злокачественную меланому, узловую меланому, субунгальную меланому и поверхностную распространяющуюся меланому.

Примеры карцином включают, но без ограничения ими, медуллярную карциному щитовидной железы, семейную медуллярную карциному щитовидной железы, ацинарную карциному, ацинозную карциному, аденоцистокарциному, аденокистозную карциному, аденоматозную карциному, карциному коры надпочечников, альвеолярную карциному, карциному альвеолярных клеток, карциному базальных клеток, базальноклеточную карциному, базалоидную карциному, базоплоскоклеточную карциному, бронхоальвеолярную карциному, бронхиолярную карциному, бронхогенную карциному, медуллярную карциному, холангиоцеллюлярную карциному, хориокарциному, коллоидную карциному, угревидную карциному, карциному тела, криброзную карциному, панцирную карциному, карциному кожи, карциному цилиндрического типа, карциному цилиндрических клеток, карциному протоков, твердую карциному, эмбриональную карциному, мозговидную карциному, эпидермоидную карциному, эпителиальную аденоидную карциному, экзофитную карциному, карциному из язвы, фиброзную карциному, листовидную карциному, слизеобразующую карциному, карциному гигантских клеток, гигантоклеточную карциному, железистую карциному, гранулезоклеточную карциному, базально-клеточную карциному, гематоидную карциному, печеночноклеточную карциному, карциному клеток Гюртле, хондрому, гипернефроидную карциному, детскую эмбриональную карциному, карциному in situ, внутриэпидермальную карциному, внутриэпителиальную карциному, карциному Кромпечера (Krompecher), карциному клеток Кульчитски (Kulchitzky), крупноклеточную карциному, чечевицеобразную карциному, лентиккулярную карциному, липоматозную карциному, лобулярную карциному, лимфоэпителиальную карциному, медуллярную карциному, мозговидную карциному, меланотическую карциному, мягкую карциному, слизеобразную карциному, слизевую карциному, карциному слизеобразующих клеток, слизеобразующую плоскоклеточную карциному, карциному слизистых, миксоматодную карциному, назофарингиальную карциному, овсяноклеточную карциному, оссифицирующую карциному, остеонидную карциному, папиллярную карциному, перипортальную карциному, прединвазивную карциному, карциному шиловидных клеток, коллоидную карциному, светлоклеточную карциному почки, карциному резервных клеток, саркомоподобный рак, карциному слизистой оболочки носовой полости, фиброзную карциному, карциному мошонки, перстневидно-клеточную карциному, недифференцированную карциному, мелкоклеточную карциному, соленоидную карциному, карциному из сферических клеток, веретенноклеточную карциному, губчатую карциному, сквамозную карциному, плоскоклеточную карциному, нитевидную карциному, телеангиэктатическую карциному, карциному из гладких мышечных волокон и сосудистой ткани, переходноклеточную карциному, туберозную карциному, тубулярную карциному, туберозный рак, бородавчатую карциному и волосатоклеточную карциному.

Инфекционные заболевания.

Примеры включают, но без ограничения ими, инфекции, вызванные вирусами (например, инфекции

ВИЧ-1: вирус иммунодефицита человека типа 1; IAV: вирус гриппа А; HCV: вирус гепатита С; DENV: вирус денге; ASFV: вирус африканской чумы свиней; EBV: вирус Эпштейна-Барра; HSV1: вирус простого герпеса 1; CHIKV: вирус чикунгунья; HCMV: цитомегаловирус человека; SARS-CoV: коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома; SARS-CoV-2: коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома- 2 (коронавирус 2) и инфекции, вызванные бактериями (такие как, например, инфекции, вызываемые *Legionella*, *Brucella*, *Simkania*, *Chlamydia*, *Helicobacter* и *Campylobacter*).

Воспалительные заболевания.

Примеры воспалительных заболеваний включают, но без ограничения ими, послеоперационную когнитивную дисфункцию (снижение когнитивной функции после операции), травматическое повреждение головного мозга, артрит, ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, ювенильный идиопатический артрит, множественный склероз, системную красную волчанку (SLE), тяжелую миастению, ювенильный диабет, сахарный диабет 1 типа, синдром Гийена-Барре, энцефалит Хашимото, тиреоидит Хашимото, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз, синдром Шёгрена, васкулит, гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Бехчета, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, буллезный пемфигоид, саркоидоз, икhtiоз, офтальмопатию Грейвса, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Аддисона, витилиго, астму, аллергическую астму, обыкновенные угри, целиакию, хронический простатит, воспалительное заболевание кишечника, воспалительное заболевание органов таза, реперфузионное повреждение, саркоидоз, отторжение трансплантата, интерстициальный цистит, атеросклероз и атопические дерматиты.

Заболевания опорно-двигательного аппарата.

Примеры заболеваний опорно-двигательного аппарата включают, но без ограничения ими, мышечную дистрофию, рассеянный склероз, атаксию Фридрейха, мышечное истощение (например, мышечную атрофию, саркопению, кахексию), миопатию с тельцами включения, прогрессирующую мышечную атрофию, заболевание двигательных нейронов, синдром карпального канала, эпикондилит, тендинит, боль в спине, мышечную боль, болезненность мышц, кумулятивные травматические расстройства и паралич.

Метаболические заболевания.

Примеры метаболических заболеваний включают, но без ограничения ими, диабет (в частности, диабет II типа), неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), болезнь Ниманна-Пика, фиброз печени, ожирение, сердечную недостаточность, атеросклероз, артрит, цистиноз, фенилкетонурию, пролиферативную ретинопатию и синдром Кирнса-Сейра.

Глазные болезни.

Примеры глазных заболеваний включают, но без ограничения ими, отек или неоваскуляризацию при любом окклюзионном или воспалительном сосудистом заболевании сетчатки, таком как рубеоз радужки, неоваскулярную глаукому, птеригиум, фильтрующие пузырьки васкуляризированной глаукомы, папиллому конъюнктивы, хориоидальную неоваскуляризацию, такую как неоваскулярная возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), миопию, предшествующий увеит, травматический или идиопатический, отек желтого пятна, такой как послеоперационный отек желтого пятна, отек желтого пятна, вторичный по отношению к увеиту, включая воспаление сетчатки и/или хориоидальное воспаление, отек желтого пятна, вторичный по отношению к диабету, и отек желтого пятна, вторичный по отношению к окклюзионному заболеванию сетчатки (т.е. окклюзию ветвей и центральной вены сетчатки), неоваскуляризацию сетчатки из-за диабета, такую как окклюзия вены сетчатки, увеиты, глазной ишемический синдром из-за заболевания сонной артерии, окклюзию офтальмологической артерии или артерии сетчатки, серповидно-клеточную ретинопатию, другие ишемические или окклюзионные неоваскулярные ретинопатии, ретинопатию недоношенных или юношескую ангиопатию сетчатки и генетические нарушения, такие как синдром фон Гиппеля-Линдау.

Другие заболевания.

Другие заболевания включают, но без ограничения ими, фиброз органов (такой как, например, фиброз печени, фиброз легких или фиброз почек), хронические и острые заболевания печени (такие как жировая болезнь печени или стеатоз печени), хронические и острые заболевания легких, хронические и острые заболевания почек, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистые заболевания, аритмии, атеросклероз, повреждение спинного мозга, ишемический инсульт и невропатическую боль.

Еще один аспект настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер согласно настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем, при желании в комбинации с одним или несколькими другими биологически активными соединениями или фармацевтическими композициями.

Предпочтительно, одно или несколько биологически активных соединений являются модуляторами интегрированного пути реакции на стресс, отличными от соединений формулы (I).

"Фармацевтическая композиция" означает один или несколько активных ингредиентов и один или несколько инертных ингредиентов, составляющих носитель, а также любой продукт, который является результатом, прямым или косвенным, комбинации, комплексообразования или агрегации любых двух или более из этих ингредиентов, или диссоциации одного или нескольких из этих ингредиентов, или

других типов реакций или взаимодействий одного или нескольких из этих ингредиентов. Соответственно, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают любую композицию, полученную путем смешивания соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может содержать одно или несколько дополнительных соединений в качестве активных ингредиентов, таких как смесь соединений формулы (I) в композиции или других модуляторов интегрированного пути реакции на стресс.

Активные ингредиенты могут содержаться в одной или нескольких различных фармацевтических композициях (комбинации фармацевтических композиций).

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические основания или кислоты и органические основания или кислоты.

Композиции включают композиции, подходящие для перорального, ректального, местного, парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное), глазного (офтальмологического), легочного (назальная или буккальная ингаляция) или назального введения, хотя наиболее подходящий путь в любом конкретном случае будет зависеть от природы и тяжести состояний, подлежащих лечению, а также от природы активного ингредиента. Они могут быть удобно представлены в стандартной лекарственной форме и быть получены любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики.

При практическом применении соединения формулы (I) могут быть объединены в качестве активного ингредиента в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с общепринятыми методами составления фармацевтических смесей. Носитель может принимать самые разные формы в зависимости от формы приготовления, желательной для введения, например перорального или парентерального (включая внутривенное). При приготовлении композиций для пероральной лекарственной формы могут использоваться любые из обычных фармацевтических сред, таких как вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и тому подобные, в случае пероральных жидких препаратов, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы, или носителей, таких как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества, дезинтегрирующие агенты и тому подобные, в случае твердых пероральных препаратов, таких как порошки, твердые и мягкие капсулы и таблетки, причем твердые препараты для перорального приема являются предпочтительными по сравнению с жидкими препаратами.

Благодаря простоте введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительную пероральную стандартную лекарственную форму дозирования, в этом случае, очевидно, используются твердые фармацевтические носители. При желании на таблетки можно наносить покрытие стандартными водными или неводными методами. Такие композиции и препараты должны содержать по меньшей мере 0,1 процента активного соединения. Процентное содержание активного соединения в этих композициях может, конечно, варьироваться и обычно может находиться в промежутке от примерно 2 процентов до примерно 60 процентов от массы дозировочной единицы. Количество активного соединения в таких терапевтически применимых композициях таково, что будет получена эффективная дозировка. Активные соединения также можно вводить интраназально, например в виде жидких капель или спрея.

Таблетки, пилюли, капсулы и тому подобные могут также содержать связующее вещество, такое как трагакантовая камедь, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатин, вспомогательные вещества, такие как дикальцийфосфат, дезинтегрирующий агент, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота, смазывающее вещество, такое как стеарат магния, и подслащающий агент, такой как сахароза, лактоза или сахарин. Когда дозированная лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать, помимо материалов вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как жирное масло.

Различные другие материалы могут присутствовать в качестве покрытий или для модификации физической формы дозированной единицы. Например, таблетки могут быть покрыты шеллаком, сахаром или ими обоими. Сироп или эликсир могут содержать, помимо активного ингредиента, сахарозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор.

Соединения формулы (I) также можно вводить парентерально. Растворы или суспензии этих активных соединений могут быть приготовлены в воде, смешанной подходящим образом с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Также можно приготовить дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. В обычных условиях хранения и использования эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические формы, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки дляготавливаемых для немедленного приема стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко набрать с помощью шприца. Она должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носитель может представлять собой раство-

ритель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их подходящие смеси и растительные масла.

Любой подходящий путь введения может быть использован для обеспечения млекопитающего, в частности человека, эффективной дозой соединения согласно настоящему изобретению. Например, можно использовать пероральный, ректальный, местный, парентеральный, глазной, легочный, назальный и тому подобные. Лекарственные формы включают таблетки, пастилки, дисперсии, суспензии, растворы, капсулы, кремы, мази, аэрозоли и тому подобные. Предпочтительно, соединения формулы (I) вводят перорально.

Эффективная дозировка используемого активного ингредиента может варьироваться в зависимости от конкретного применяемого соединения, способа введения, состояния, которое лечат, и тяжести состояния, подлежащего лечению. Такую дозировку может легко определить специалист в данной области техники.

Исходные материалы для синтеза предпочтительных вариантов осуществления изобретения могут быть приобретены из коммерчески доступных источников, таких как Alfa, Sigma Aldrich, Acros, Fisher, Fluka, ABCR, или могут быть синтезированы с использованием известных методов специалистом в данной области.

Как правило, несколько способов применимы для получения соединений согласно настоящему изобретению. В некоторых случаях можно комбинировать различные стратегии. Могут использоваться последовательные или сходящиеся пути синтеза. Примеры синтетических путей описаны ниже.

Примеры

I. Химический синтез.

Экспериментальные методики.

Используются следующие аббревиатуры и сокращения:

водн.	водный
ACN	ацетонитрил
AgOTf	трифторметансульфонат серебра
BrCN	бромциан
рассол	насыщенный раствор NaCl в воде
VnONH ₂ ·HCl	гидрохлорид O-бензилгидроксиламина
Woc	третбутоксикарбонил
Woc ₂ O	дитретбутилдикарбонат
^t BuOK	третбутоксид калия
CSA	(7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метансульфоновая кислота
CV	объем колонки(column volume)
DAST	трифторид N,N-диэтиламинсеры
DCM	дихлорметан
DCE	дихлорэтан
DMSO	диметилсульфоксид
DMSO- <i>d</i> ₆	дейтерированный диметилсульфоксид
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMF	диметилформамид
DMAP	N,N-диметилпиридин-4-амин
ESI ⁺	режим положительной ионизации
ESI ⁻	режим отрицательной ионизации

EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Et ₂ O	простойдиэтиловыйэфир
H ₂ SO ₄	сернаякислота
HATU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1H- [1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-1-ий-3- оксидагексафторфосфат
HCl	соляная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ч	час(ы)
IPA	изопропиловый спирт
KHCO ₃	бикарбонат натрия
LiOH	гидроксид лития
LiOH·H ₂ O	гидрат гидроксида лития
м	мультиплет
m-CPBA	3-хлорбензолкарбопероксовая кислота
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
мин	минуты
MsOH	метансульфоновая кислота
мл	миллилитр(ы)
N ₂	атмосфера азота
Na ₂ SO ₃	сульфит натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NaBH ₄	боргидрид натрия

NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NH ₂ -NH ₂ ·H ₂ O	гидразингидрат
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NiCl ₂ ·6H ₂ O	гексагидрат хлорида никеля (II)
NMM	4-метилморфолин
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
преп.	препаративная
Ткомн.	комнатная температура
сегнетова соль	тетрагидрат натрия-калия L(+)-тартрата
RT	время удерживания
нас.	насыщенный
SOCl ₂	тионилхлорид
STAB	триацетоксиборгидрид натрия
ТЗР	ангидрид пропанфосфоновой кислоты
TsCl	4-метилбензолсульфонилхлорид
TCDI	1,1'-тиокарбонилдиимидазол
THF	тетрагидрофуран
TFA	2,2,2-трифторуксусная кислота
TFAA	трифторуксусный ангидрид
TMS-CF ₃	триметил(трифторметил)силан
TMSOI	йодид триметилсульфоксония
ZnBr ₂	бромид цинка

Аналитические условия для ЖХ-МС являются следующими.

Система 1 (S1): кислотный метод IPC (MS18 и MS19).

Аналитическая ВЭЖХ-МС (MET/CR/1410) выполнялась на системах Shimadzu LCMS с использованием колонки Kinetex Core shell C18 (2,1 мм × 50 мм, 5 мкм; температура: 40°C) и градиента 5-100% В (А=0,1% муравьиной кислоты в H₂O; В=0,1% муравьиной кислоты в ACN) на протяжении 1,2 мин, затем 100% В в течение 0,1 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,01 мин с объемом впрыска 3 мкл при скорости потока 1,2 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием матричного фотодиодного детектора SPD-M20A со спектральным диапазоном: 200-400 нм. Масс-спектры были получены с использованием детектора 2010EV. Данные были интегрированы и представлены с использованием программного обеспечения Shimadzu LCMS-Solutions и PsiPort.

Система 2 (S2): кислотный метод IPC (MSQ2 и MSQ4).

Аналитическая УВЭЖХ-МС (MET/uPLC/1704) выполнялась на системе Waters Acquity uPLC с использованием колонки Waters UPLC® BEH™ C18 (2,1 мм × 50 мм, 1,7 мкм; температура: 40°C) и градиента 5-100% В (А=0,1% муравьиной кислоты в H₂O; В=0,1% муравьиной кислоты в ACN) на протяжении 1,1 мин, затем 100% В в течение 0,25 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,05 мин и выдерживали в течение 0,1 мин с объемом впрыска 1 мкл при скорости потока 0,9 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм на детекторе Waters Acquity PDA со спектральным диапазоном 200-400 нм. Масс-спектры были получены с использованием Waters QDa. Данные были интегрированы и представлены с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Система 3 (S3): основной метод IPC (MS16).

Аналитическая УВЭЖХ-МС (MET/CR/1602) выполнялась на системе Waters Acquity uPLC с использованием колонки Waters UPLC® BEH™ C18 (2,1 мм × 30 мм, 1,7 мкм; температура: 40°C) и градиента 5-100% В (А: 2 мМ бикарбоната аммония, сбуферированного до pH 10, В: ACN) в течение 0,75 мин, затем 100% В в течение 0,1 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,05 мин и выдерживали в течение 0,1 мин с объемом впрыска 1 мкл при скорости потока 1 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм на детекторе Waters Acquity PDA со спектральным диапазоном 200-400 нм. Масс-

спектры были получены с использованием Waters Quattro Premier XE. Данные были интегрированы и представлены с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Система 4 (S4): кислотный конечный метод (MSQ1 и MSQ2).

Аналитическая УВЭЖХ-МС (МЕТ/uPLC/AB101) выполнялась на системе Waters Acquity uPLC с использованием колонки Phenomenex Kinetex-XB C18 (2,1 мм × 100 мм, 1,7 мкм; температура: 40°C) и градиента 5-100% В (A=0,1% муравьиной кислоты в H₂O; B=0,1% муравьиной кислоты в ACN) на протяжении 5,3 мин, затем 100% В в течение 0,5 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,18 мин с объемом впрыска 1 мкл при скорости потока 0,6 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм на детекторе Waters Acquity PDA со спектральным диапазоном: 200-400 нм. Масс-спектры были получены с использованием Waters SQD (MSQ1) или Waters Acquity QDA (MSQ2). Данные были интегрированы и представлены с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Система 5 (S5): кислотный конечный метод (MS18, MS19).

Аналитическая ВЭЖХ-МС (МЕТ/CR/1416) выполнялась на системах Shimadzu LCMS с использованием колонки Waters Atlantis dC18 (2,1 мм × 100 мм, 3 мкм; температура: 40°C) и градиента 5-100% В (A=0,1% муравьиной кислоты в H₂O; B=0,1% муравьиной кислоты в ACN) на протяжении 5 мин, затем 100% В в течение 0,4 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,58 мин с объемом впрыска 3 мкл при скорости потока 0,6 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием матричного фотодиодного детектора SPD-M20A со спектральным диапазоном: 200-400 нм. Масс-спектры были получены с использованием детектора 2010EV. Данные были интегрированы и представлены с использованием программного обеспечения Shimadzu LCMS-Solutions и PsiPort.

Система 6 (S6): основной конечный метод (MS16).

Аналитическая УВЭЖХ-МС (МЕТ/uHPLC/AB105) выполнялась на системе Waters Acquity uPLC с использованием колонки Waters UPLC® BEH™ C18 (колонка 2,1 мм × 100 мм, 1,7 мкм; температура: 40°C) и градиента 5-100% (A=2 мМ бикарбоната аммония, сбуферированного до pH 10, B=ACN) в течение 5,3 мин, затем 100% В в течение 0,5 мин. Затем применяли второй градиент 100-5% В в течение 0,02 мин и выдерживали в течение 1,18 мин с объемом впрыска 1 мкл при скорости потока 0,6 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием матричного фотодиодного детектора Waters Acquity со спектральным диапазоном: 200-400 нм. Масс-спектры были получены с использованием детектора массы Waters Quattro Premier XE. Данные были интегрированы и представлены с использованием программного обеспечения Waters MassLynx и OpenLynx.

Методы очистки представляют собой следующие.

Метод 1: кислотный предварительный метод.

Процессы очистки (P1) ЖХ проводили на системе Gilson LC с использованием колонки Waters Sunfire C18 (30 мм × 100 мм, 10 мкм; температура: Tкомн.) и градиента 10-95% В (A=0,1% муравьиной кислоты в H₂O; B=0,1% муравьиной кислоты в ACN) в течение 14,44 мин, затем 95% В в течение 2,11 мин. Затем применяли второй градиент 95-10% В в течение 0,2 мин с объемом впрыска 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Gilson.

Метод 2: кислотный стандартный метод.

Процессы очистки (P2) ЖХ проводили на системе Gilson LC с использованием колонки Waters Sunfire C18 (30 мм × 10 мм, 10 мкм; температура: Tкомн.) и градиента 30-95% В (A=0,1% муравьиной кислоты в воде; B=0,1% муравьиной кислоты в ACN) в течение 11,00 мин, затем 95% В в течение 2,10 мин. Затем применяли второй градиент 95-30% В в течение 0,2 мин с объемом впрыска 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Gilson.

Метод 3: основной предварительный метод.

Процессы очистки (P3) ЖХ проводили на системе Gilson LC с использованием колонки Waters X-Bridge C18 (30 мм × 100 мм, 10 мкм; температура: Tкомн.) и градиента 10-95% В (A=0,2% NH₄OH в H₂O; B=0,2% NH₄OH в ACN) в течение 14,44 мин, затем 95% В в течение 2,11 мин. Затем применяли второй градиент 95-10% В в течение 0,2 мин с объемом впрыска 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Gilson.

Метод 4: основной стандартный метод.

Процессы очистки (P4) ЖХ проводили на системе Gilson LC с использованием колонки Waters X-Bridge C18 (30 мм × 10 мм, 10 мкм; температура: Tкомн.) и градиента 30-95% В (A=0,2% NH₄OH в воде; B=0,2% NH₄OH в ACN) в течение 11,00 мин, затем 95% В в течение 2,10 мин. Затем применяли второй градиент 95-30% В в течение 0,21 мин с объемом впрыска 1500 мкл при скорости потока 40 мл/мин. УФ-спектры регистрировали при 215 нм с использованием детектора Gilson.

Метод 5: обращенно-фазовая хроматография с использованием кислотного pH, стандартный метод элюирования.

Очистку с помощью FCC на силикагеле с обращенной фазой (кислотный pH, стандартный метод элюирования) проводили на системах Biotage Isolera с использованием подходящего картриджа SNAP

C18 и градиента 10% В (А=0,1% муравьиной кислоты в H₂O; В=2% муравьиной кислоты в АСN) для 1,7 CV, затем 10-100% В для 19,5 CV и 100% В для 2 CV.

Метод 6: обращенно-фазовая хроматография с использованием основного рН, стандартный метод элюирования.

Очистку с помощью FCC на силикагеле с обращенной фазой (основной рН, стандартный метод элюирования) проводили на системах Biotage Isolera с использованием подходящего картриджа SNAP C18 и градиента 10% В (А=0,1% NH₃ в H₂O; В=0,1% NH₃ в АСN) для 1,7 CV, затем 10-100% В для 19,5 CV и 100% В для 2 CV.

Метод 7: обращенно-фазовая хроматография с использованием кислотного рН, стандартный метод элюирования

Очистку с помощью FCC на силикагеле с обращенной фазой (кислотный рН, стандартный метод элюирования) проводили на системах Biotage Isolera с использованием подходящего картриджа SNAP C18 и градиента 10% В (А=0,1% TFA в H₂O; В=0,1% TFA в АСN) для 1,7 CV, затем 10-100% В для 19,5 CV и 100% В для 2 CV.

Методы хирального разделения.

Метод C1.

Метод очистки=15% IPA: 85% гептана; Chiralcel OD-H, 20 × 250 мм, 5 мкм при 18 мл/мин. Разбавитель для образца: MeOH, АСN.

Метод C2.

Метод очистки=EtOH с целлюлозой-4; колонка 21,2 × 250 мм, 5 мкм при 9 мл/мин. Разбавитель для образца: EtOH, MeOH.

Метод C3.

Метод очистки=15% IPA+0,2% диэтиламина : 85% CO₂; Chiralpak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм при 15 мл/мин. Разбавитель для образца: IPA, MeOH, АСN.

Метод C4.

Метод очистки=MeOH+0,2% диэтиламина; Chiralpak AD-H, 20 × 250 мм, 5 мкм при 7 мл/мин. Разбавитель для образца: MeOH.

Метод C5.

Метод очистки=75 : 25 CO₂; MeOH; Chiralpak AD-H, 10 × 250 мм, 5 мкм при 15 мл/мин. Разбавитель для образца: MeOH.

Метод C6.

Метод очистки=15% MeOH, 85% CO₂; Chiralcel OJ-H, 10 × 250 мм, 5 мкм при 15 мл/мин. Разбавитель для образца: MeOH, IPA, АСN.

Метод C7.

Метод очистки=80 : 20 гептан : MeOH; Chiralpak AD-H, 20 × 250 мм, 5 мкм при 18 мл/мин. Разбавитель для образца: метанол, IPA.

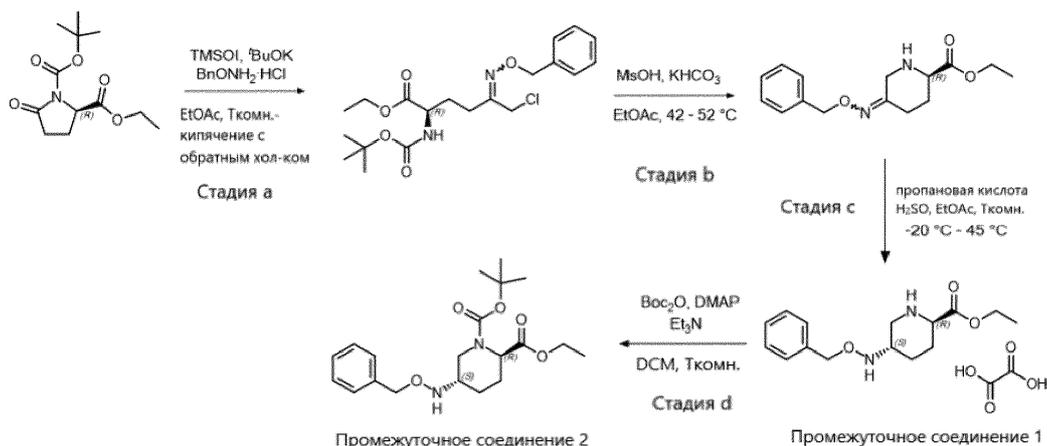
Условия для ЯМР.

Если не указано иное, спектры ¹H ЯМР регистрировали при 500, 400 или 250 МГц либо на спектрометре Bruker Avance III HD 500 МГц, Bruker Avance III HD 400 МГц, либо на спектрометре Bruker Avance III HD 250 МГц соответственно. Химические сдвиги, δ , указаны в миллионных долях (м.д.) и отнесены к пику остаточного растворителя. Для обозначения мультиплетностей и общих значений сдвигов используются следующие сокращения: с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), дд (дублет дублетов), ддд (дублет дублета дублетов), дт (дублет триплетов), дкв (дублет квартетов), геп (гептет), м (мультиплет), пент (пентет), тд (триплет дублетов), квд (квартет дублетов), каж. (кажущийся) и уш. (уширенный). Константы спин-спинового взаимодействия, J, указаны с точностью до 0,1 Гц.

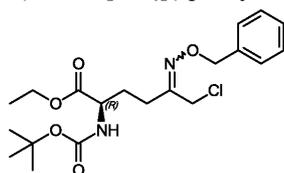
Общий синтез.

Все соединения были синтезированы с чистотой > 95%, если не указано иное. Химические названия генерируются Marvin Sketch, версия 19.19.0, от ChemAxon Ltd.

Схема для пути синтеза 1

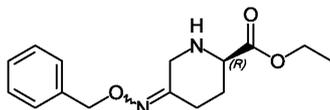


Стадия 1.а: этил-(2R)-5-[(бензилокси)имино]-2-[[третбутоксикарбонил]амино]-6-хлоргексаноат



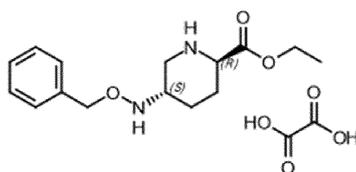
DMSO (75 мл) добавляли к раствору TMSOI (12,89 г, 58,3 ммоль) и ¹BuOK (6,27 г, 55,9 ммоль) в безводном THF (60 мл) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до -12°C и добавляли раствор этил-Вос-D-пироглутамата (12,5 г, 48,6 ммоль) в безводном THF (38 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водн. раствором NH₄Cl (80 мл), H₂O (15 мл) и EtOAc (200 мл) и органический слой отделяли, промывали рассолом и концентрировали в вакууме примерно до 100 мл. Добавляли раствор BnONH₂·HCl (8,14 г, 51,0 ммоль) в EtOAc (62 мл), и эту смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, промывали H₂O и рассолом и органический слой концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 85%, 19,5 г, 40,1 ммоль, выход 83%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,16-7,33 (м, 5H), 5,01-5,06(м, 2H), 3,95-4,30 (м, 5H), 2,32 -2,50 (м, 2H), 1,98-2,13 (м, 1H), 1,75-1,92 (м, 1H), 1,30-1,40 (м, 9H), 1,12 -1,24 (м, 3H).

Стадия 1.б: этил-(2R)-5-[(бензилокси)имино]пиперидин-2-карбоксилат



К раствору этил-(2R)-5-[(бензилокси)имино]-2-[[третбутоксикарбонил]амино]-6-хлоргексаноата (чистота 85%, 19,5 г, 40,1 ммоль) в EtOAc (157 мл) добавляли MsOH (7,8 мл, 0,12 моль) и смесь перемешивали при 42°C в течение 2 ч. Полученную смесь добавляли к раствору K₂CO₃ (20,1 г, 0,201 моль) в H₂O (100 мл) и перемешивали при 52°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 85%, 13,0 г, 40,0 ммоль) с количественным выходом в виде темно-оранжевого масла; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,20-7,34 (м, 5H), 4,99 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,13 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,45-3,56 (м, 1H), 3,25 (дд, J=14,9, 9,8 Гц, 1H), 3,08 (дт, J=14,5, 4,3 Гц, 1H), 2,01-2,32 (м, 3H), 1,55-1,80 (м, 1H), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 1 (стадия 1.с): этил-(2R,5S)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-2-карбоксилат-щавелевая кислота

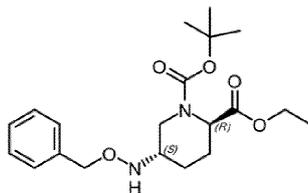


Промежуточное соединение 1

Пропановую кислоту (23 мл, 0,240 моль) добавляли к суспензии NaBH₄ (3,03 г, 80,0 ммоль) в EtOAc (95 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь добавляли к раствору этил-(2R)-5-[(бензилокси)имино]пиперидин-2-карбоксилата (чистота 85%, 13,0 г, 40,0 ммоль) в

EtOAc (95 мл) и H₂SO₄ (11 мл, 0,20 моль) при -20°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (75 мл) и нейтрализовали водн. раствором NH₄OH. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме до объема ~75 мл. Раствор нагревали до 45°C и добавляли MeOH (30 мл), а затем раствор шавелевой кислоты (3,60 г, 40,0 ммоль) в MeOH (15 мл). Смесь охлаждали до 0°C и полученный осадок выделяли фильтрованием под вакуумом, промывая смесью MeOH : EtOH (1:4) и EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (7,17 г, 19,1 ммоль, выход 48%); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,25-7,42 (м, 5H), 4,59 (с, 2H), 4,17-4,24 (м, 2H), 3,92 (дд, J=12,3, 3,2 Гц, 1H), 3,34-3,40 (м, 1H), 3,10 (ддд, J=15,1, 7,6, 3,9 Гц, 1H), 2,64 (т, J=11,5 Гц, 1H), 2,13 (дт, J=10,2, 3,4 Гц, 1H), 1,87 (дд, J=9,0, 3,8 Гц, 1H), 1,65 (дд, J=13,2, 3,6 Гц, 1H), 1,40 (дд, J=12,8, 3,9 Гц, 1H), 1,23 (т, J=7,1 Гц, 3H); M/Z: 279,[M+H]⁺, ESI⁺, RT=0,81 (S1).

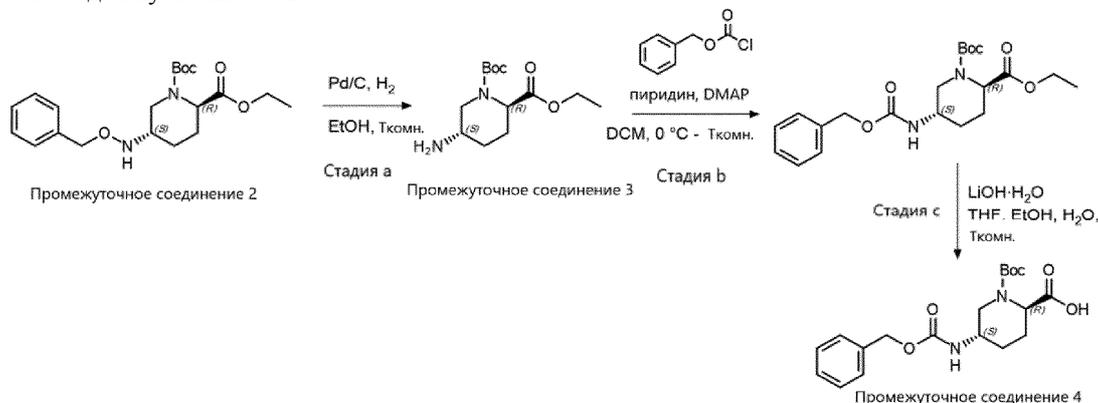
Промежуточное соединение 2 (стадия 1.d): 1-третбутил-2-этил-(2R,5S)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-1,2-дикарбоксилат



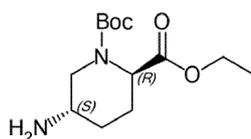
Промежуточное соединение 2

К раствору этил-(2R,5S)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-2-карбоксилата-шавелевой кислоты (2,22 г, 6,03 ммоль, промежуточное соединение 1) в безводном DCM (30 мл) при 0°C добавляли Et₃N (3,6 мл, 25,8 ммоль), DMAP (76 мг, 0,622 ммоль) и Boc₂O (4,2 мл, 18,3 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водн. раствором NH₄Cl и DCM и органический слой отделяли, промывали H₂O и рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 86%, 1,40 г, 3,18 ммоль, выход 53%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,40-7,26 (м, 5H), 5,51-5,41 (м, 1H), 4,92-4,80 (м, 1H), 4,79-4,62 (м, 2H), 4,19 (кв, J=7,0 Гц, 3H), 3,11 (д, J=45,4 Гц, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,73-1,60 (м, 1H), 1,55-1,49 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H); M/Z: 379,[M+H]⁺, ESI⁺, RT=1,09 (S2).

Схема для пути синтеза 2



Промежуточное соединение 3 (стадия 2.a): 1-третбутил-2-этил-(2R,5S)-5-аминопиперидин-1,2-дикарбоксилат

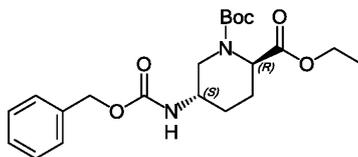


Промежуточное соединение 3

К раствору 1-третбутил-2-этил-(2R,5S)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-1,2-дикарбоксилата (чистота 82%, 24,9 г, 54,0 ммоль, промежуточное соединение 2) в безводном EtOH (1 л) добавляли 10% Pd/C (2,87 г, 2,70 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ в течение 24 ч. Эту реакционную смесь фильтровали через подушку из целита и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в Et₂O и промывали 2M водн. раствором HCl. Органический слой отбрасывали, а водный слой подщелачивали, используя твердый NaHCO₃, а затем экстрагировали с помощью IPA : DCM (2 : 8). Органические экстракты промывали рассолом, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (11,5 г, 42,2 ммоль, выход 78%) в виде бледно-желтого масла;

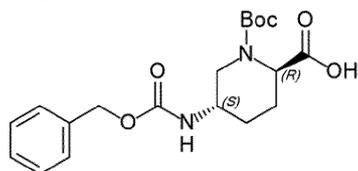
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) 1,29 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,51-1,70 (м, 4H), 1,93-2,22 (м, 2H), 3,06-3,38 (м, 2H), 3,66-3,97 (м, 1H), 4,21 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,56-5,01 (м, 1H).

Стадия 2.б: 1-третбутил-2-этил-(2R,5S)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}пиперидин-1,2-дикарбоксилат



К раствору 1-третбутил-2-этил-(2R,5S)-5-аминопиперидин-1,2-дикарбоксилата (2,50 г, 9,18 ммоль), DMAP (90 мг, 0,739 ммоль) и пиридина (1,49 мл, 18,4 ммоль) в DCM (45 мл) при 0°C добавляли бензилхлорформиат (1,99 мл, 13,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Дополнительные порции пиридина (700 мкл, 8,6 ммоль), DMAP (42 мг, 0,34 ммоль) и бензилхлорформиата (930 мкл, 6,5 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали DCM (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили с использованием фазового разделителя, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 84%, 3,18 г, 6,57 ммоль, выход 72%) в виде бесцветного масла; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,36-7,21 (м, 5H), 5,16-4,92 (м, 3H), 4,87-4,50 (м, 1H), 4,13 (кв, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,98-3,72 (м, 2H), 3,21-2,94 (м, 1H), 2,13-1,99 (м, 1H), 1,93-1,67 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,19 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), протон NH не наблюдается; M/Z: 307[M-Вос+H]⁺, ESI⁺, RT=1,08 (S1).

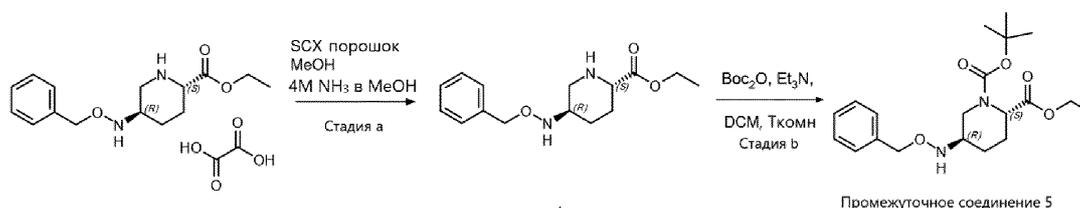
Промежуточное соединение 4 (стадия 2.с): (2R,5S)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}-1-[[третбутоксикарбонил]пиперидин-2-карбоновая кислота



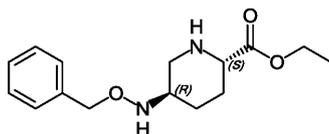
Промежуточное соединение 4

Смесь 1-третбутил-2-этил-(2R,5S)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}пиперидин-1,2-дикарбоксилата (чистота 84%, 3,18 г, 6,57 ммоль) и LiOH·H₂O (311 мг, 7,23 ммоль) в EtOH (25 мл) : THF (25 мл) : вода (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь распределяли между H₂O (30 мл) и EtOAc (30 мл) и органический слой отбрасывали. Затем водный слой подкисляли водным раствором 1M HCl и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 86%, 2,04 г, 4,64 ммоль, выход 71%) в виде бесцветного твердого вещества; M/Z: 377[M-H]⁺, ESI⁻, RT=0,90 (S2).

Схема для пути синтеза 3



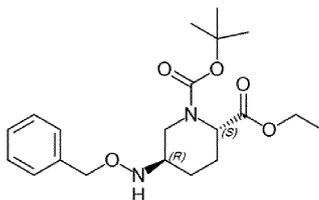
Стадия 3.а: этил-(2S,5R)-5-[[бензилокси]амино]пиперидин-2-карбоксилат



К раствору этил-(2S,5R)-5-[[бензилокси]амино]пиперидин-2-карбоксилата-щавелевой кислоты (10 г, 27,1 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли порошок SCX (50 г) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали в вакууме, промывая 4M NH₃ в MeOH, и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (6,22 г, 22,3 ммоль, выход 82%) в виде вязкого желтого масла; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,40-7,21 (м, 5H), 6,46 (с, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,07 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,19-3,08 (м, 3H), 2,84-2,70 (м, 1H), 2,23 (дд, $J=11,7, 9,9$ Гц, 1H), 1,92-1,75 (м, 2H), 1,44-1,25 (м, 1H), 1,23-1,08 (м, 4H); M/Z: 279[M+H]⁺, ESI⁺, RT=0,50 (S2).

Промежуточное соединение 5 (стадия 3.б): 1-третбутил-2-этил-(2S,5R)-5-[[бензилокси]амино]пи-

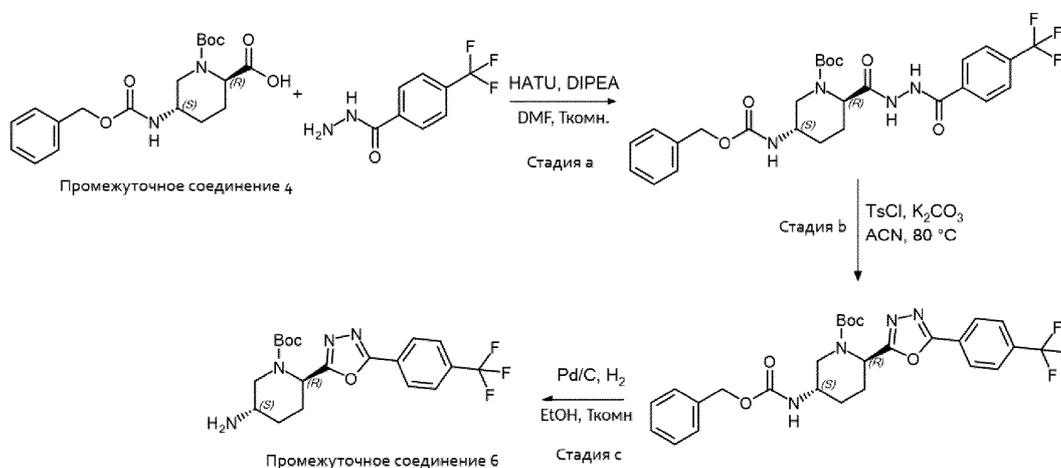
пиперидин-1,2-дикарбоксилат



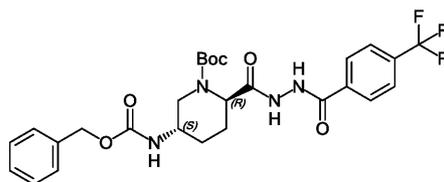
Промежуточное соединение 5

Вос₂O (7,32 г, 33,5 ммоль) добавляли к раствору этил-(2S,5R)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-2-карбоксилата (6,22 г, 22,3 ммоль) и Et₃N (12 мл, 89,4 ммоль) в безводном DCM (110 мл) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 94%, 6,82 г, 16,9 ммоль, выход 76%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,44-7,27 (м, 5H), 5,48 (с, 1H), 4,87 (д, J=9,9 Гц, 1H), 4,79-4,58 (м, 2H), 4,20 (кв, J=7,0 Гц, 3H), 3,12 (д, J=44,6 Гц, 2H), 1,97 (с, 2H), 1,77-1,62 (м, 2H), 1,58-1,50 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H); M/Z: 324[M-третбутил+H]⁺, ESI⁺, RT=1,34 (S1).

Схема для пути синтеза 4

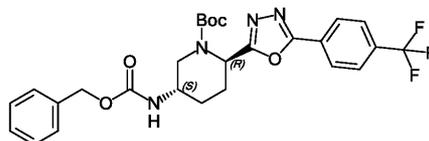


Стадия 4.a: третбутил-(2R,5S)-5-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-2-(4-(трифторметил)фенил)формогидразида]карбонил]пиперидин-1-карбоксилат



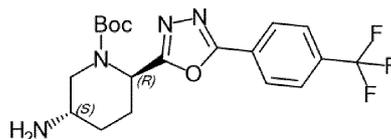
К раствору (2R,5S)-5-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-1-[(третбутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты (чистота 90%, 2,04 г, 4,85 ммоль, промежуточное соединение 4), 4-(трифторметил)бензогидразида (1,29 г, 6,31 ммоль) и HATU (2,21 г, 5,82 ммоль) в безводном DMF (24 мл) добавляли DIPEA (1,7 мл, 9,70 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водным раствором 1M HCl (50 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (5×50 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 70%, 3,80 г, 4,71 ммоль, выход 97%) в виде грязно-белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,59 (с, 1H), 10,01 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,90 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,46-7,27 (м, 6H), 5,05 (с, 2H), 4,84-4,52 (м, 2H), 4,12-3,92 (м, 1H), 3,74-3,46 (м, 2H), 2,23-2,03 (м, 1H), 1,78-1,62 (м, 1H), 1,63-1,49 (м, 1H), 1,38 (с, 9H); M/Z: 465[M-Вос+H]⁺, ESI⁺, RT=1,01 (S2).

Стадия 4.b: третбутил-(2R,5S)-5-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-2-{5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-1-карбоксилат



Суспензию третбутил-(2*R*,5*S*)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}-2-([4-(трифторметил)фенил]формгидразидо)карбонил]пиперидин-1-карбоксилата (чистота 70%, 3,80 г, 4,71 ммоль), TsCl (2,70 г, 14,1 ммоль) и K₂CO₃ (1,95 г, 14,1 ммоль) в ACN (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и H₂O (100 мл). Органический слой отделяли, промывали расолом (50 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане). Полученный остаток растирали с Et₂O, твердое вещество отбрасывали, а фильтрат концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 5) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 75%, 2,90 г, 3,98 ммоль, выход 84%) в виде бледно-желтого масла; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,08 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,71 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,34-7,21 (м, 5H), 5,78-5,41 (м, 1H), 5,17-4,95 (м, 3H), 4,73 (с, 1H), 3,86 (с, 1H), 3,11 (с, 1H), 2,24-2,02 (м, 2H), 1,84 (д, J=22,6 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H); M/Z: 447[M+H]⁺, ESI⁺, RT=1,22 (S2).

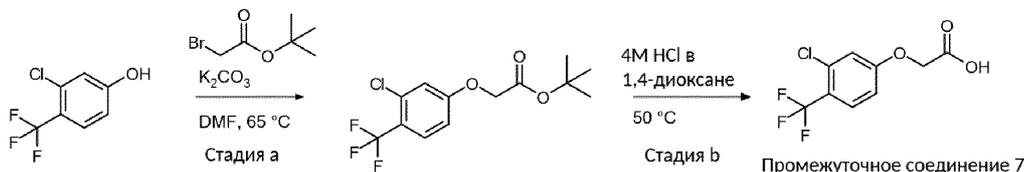
Промежуточное соединение 6 (стадия 4.с): третбутил-(2*R*,5*S*)-5-амино-2-{5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат



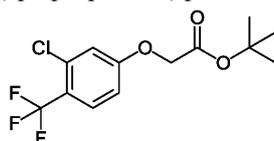
Промежуточное соединение 6

К раствору третбутил-(2*R*,5*S*)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}-2-{5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилата (чистота 75%, 2,90 г, 3,98 ммоль) в безводном EtOH (80 мл) добавляли Pd/C (10%, 0,21 г, 0,199 ммоль) и эту смесь перемешивали в атмосфере H₂ при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между EtOAc и водн. раствором 2М HCl. Органический слой отделяли и через 20 мин наблюдали выпадение осадка. Суспензию фильтровали под вакуумом, промывая H₂O, с получением указанного в заголовке соединения в виде соли с HCl (0,76 г, 1,68 ммоль, выход 42%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,74 (с, 3H), 8,08 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,73 (д, J=8,3 Гц, 2H), 5,67 (с, 1H), 4,51-4,36 (м, 1H), 3,63 (с, 1H), 3,19 (с, 2H), 2,61-2,47 (м, 1H), 2,31-2,14 (м, 2H), 1,47 (с, 9H); M/Z: 413[M+H]⁺, ESI⁺, RT=1,08(S2).

Схема для пути синтеза 5

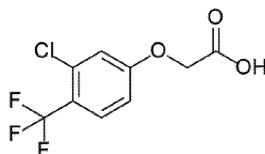


Стадия 5.а: третбутил-2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенокси]ацетат



Смесь 3-хлор-4-(трифторметил)фенола (1,00 г, 5,09 ммоль), третбутил-2-бромацетата (0,83 мл, 5,60 ммоль) и K₂CO₃ (1,41 г, 10,2 ммоль) в безводном DMF (5 мл) перемешивали при 65°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали расолом (40 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (1,35 г, 4,35 ммоль, выход 85%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,61 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,88-6,79 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 1,50 (с, 9H); M/Z: не наблюдается, ESI⁺, RT=1,16 (S2).

Промежуточное соединение 7 (стадия 5.б): 2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенокси]уксусная кислота



Промежуточное соединение 7

Раствор третбутил-2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенокси]ацетата (1,35 г, 4,35 ммоль) в 4М HCl в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме,

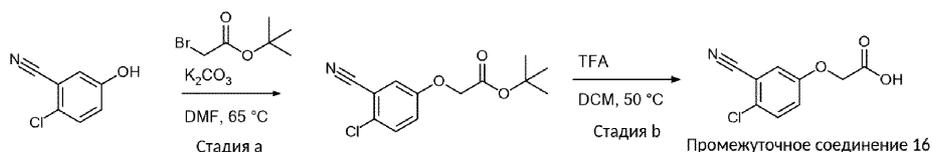
получая указанное в заголовке соединение (1,09 г, 4,28 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,19 (с, 1H), 7,76 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=8,7, 2,4$ Гц, 1H), 4,86 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d6) δ -59,84 (2F, с).

Промежуточные соединения в табл. 1 были синтезированы в соответствии с общим путем синтеза 5, как показано на примере промежуточного соединения 7, с использованием соответствующих исходных материалов.

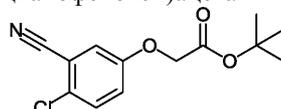
Таблица 1

Промежуточное соединение	Структура	Название	Исходный материал	Данные ЖХ-МС	Данные ЯМР
8		2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенокси]уксусная кислота	3-фтор-4-(триформетил)фенол		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,24 (с, 1H), 7,74 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J = 13,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,00 (дд, $J = 8,8, 2,0$ Гц, 1H), 4,90 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d6) δ -58,87 (3F, д, $J = 12,0$ Гц), -113,67 (1F, кв, $J = 12,0$ Гц).
9		2-(3,4,5-трихлорфенокси)уксусная кислота	3,4,5-трихлорфенол		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,15 (с, 1H), 7,31 (с, 2H), 4,81 (с, 2H).
10		2-(4-хлор-2,3-дифторфенокси)уксусная кислота	4-хлор-2,3-дифторфенол		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,21 (с, 1H), 7,42-7,27 (м, 1H), 7,02 (тд, $J = 9,4, 2,1$ Гц, 1H), 4,86 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d6) δ -138,49 (1F, д, $J = 20,6$ Гц), -155,58 (1F, д, $J = 20,7$ Гц).
11		2-(4-хлор-3,5-дифторфенокси)уксусная кислота	4-хлор-3,5-дифторфенол		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,16 (с, 1H), 7,09-6,94 (м, 2H), 4,77 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d6) δ -113,48 (2F, с).
12		2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]уксусная кислота	6-хлор-5-фторпиридин-3-ол	M/Z : 206, 208 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 0,60 (S2)	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 13,22 (с, 1H), 8,07 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J = 10,4, 2,6$ Гц, 1H), 4,85 (с, 2H).
13		2-[(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси]уксусная кислота	6-(трифторметил)пиридин-3-ол	M/Z : 222 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 0,74 (S2)	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,27 (с, 1H), 8,46 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J = 8,8, 2,9$ Гц, 1H), 4,92 (с, 2H).
14		2-(4-хлор-3-метилфенокси)уксусная кислота	4-хлор-3-метилфенол	M/Z : 199, 201 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 0,78 (S2)	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7,29 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 6,76 (дд, $J = 8,8, 3,1$ Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 2,28 (с, 3H).
15		2-[3-метокси-4-(трифторметил)фенокси]уксусная кислота	3-метокси-4-(трифторметил)фенол	M/Z : 249[M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 0,78 (S2).	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,11 (с, 1H), 7,51 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,60 (дд, $J = 8,7, 2,2$ Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 3,87 (с, 3H).

Схема для пути синтеза 6

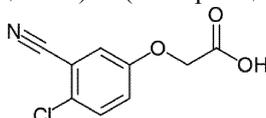


Стадия 6.а: третбутил-2-(4-хлор-3-цианофенокси)ацетат



Смесь третбутил-2-бромацетата (1,1 мл, 7,16 ммоль), 2-хлор-5-гидроксибензонитрила (1,00 г, 6,51 ммоль) и K_2CO_3 (1,80 г, 13,0 ммоль) в DMF (6 мл) перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 84%, 2,10 г, 6,59 ммоль) с количественным выходом в виде оранжевого масла; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,65 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=9,0, 3,1 Гц, 1H), 4,79 (с, 2H), 1,43 (с, 9H); M/Z: 269, 271[M+H]⁺, ESI⁺, RT=1,11 (S2).

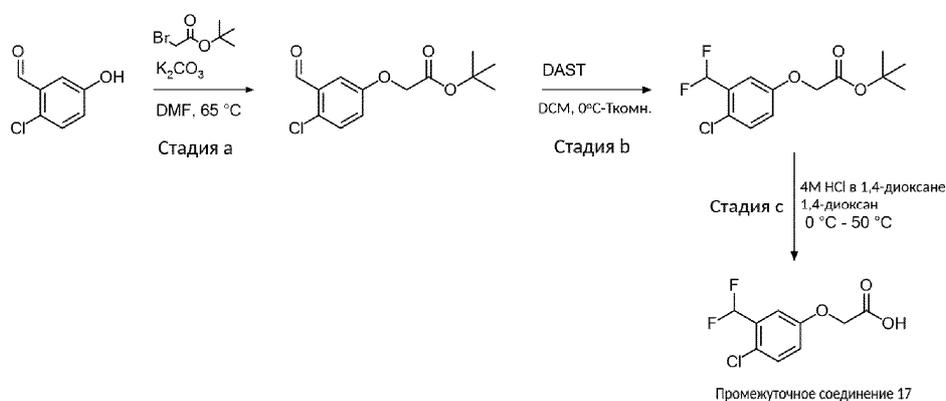
Промежуточное соединение 16 (стадия 6.б): 2-(4-хлор-3-цианофенокси)уксусная кислота



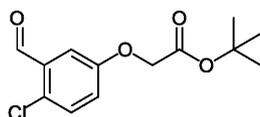
Промежуточное соединение 16

К раствору третбутил-2-(4-хлор-3-цианофенокси)ацетата (чистота 84%, 2,50 г, 7,84 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (3,0 мл, 39,2 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток суспендировали в H_2O и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Полученный осадок фильтровали под вакуумом, промывая H_2O , с получением указанного в заголовке соединения (чистота 94%, 1,03 г, 4,58 ммоль, выход 58%) в виде грязно-белого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,13 (с, 1H), 7,69-7,56 (м, 2H), 7,32 (дд, J=9,0, 3,1 Гц, 1H), 4,81 (с, 2H); M/Z: 210, 212[M-H]⁻, ESI⁻, RT=0,76 (S2).

Схема для пути синтеза 7

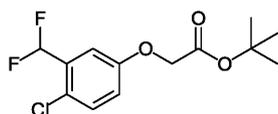


Стадия 7.а: третбутил-2-(4-хлор-3-формилфенокси)ацетат



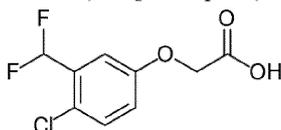
К раствору 2-хлор-5-гидроксибензальдегида (1,0 г, 6,39 ммоль) в безводном DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1,77 г, 12,8 ммоль), затем третбутилбромацетат (1,0 мл, 7,03 ммоль) и эту смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×70 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-80% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (1,70 мг, 6,23 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10,42 (с, 1H), 7,40-7,30 (м, 2H), 7,15 (дд, J=8,8, 3,2 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 1,49 (с, 9H); M/Z: масс ионов не наблюдается[M+H]⁺, ESI⁺, RT=1,01 (S2).

Стадия 7.б: третбутил-2-[4-хлор-3-(диформетил)фенокси]ацетат



К раствору третбутил-2-(4-хлор-3-формилфенокси)ацетата (1,0 г, 3,66 ммоль) в безводном DCM (10 мл) при 0°C по каплям добавляли DAST (0,72 мл, 5,49 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водн. раствор NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали DCM (2×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (10-40% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (809 мг, 2,74 ммоль, выход 75%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,02-6,76 (м, 2H), 4,53 (с, 2H), 1,49 (с, 9H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -115,44; M/Z: 316, 318[M+Na]⁺, ESI⁺, RT=1,08(S2).

Промежуточное соединение 17 (стадия 7.с): 2-[4-хлор-3-(диформетил)фенокси]уксусная кислота



Промежуточное соединение 17

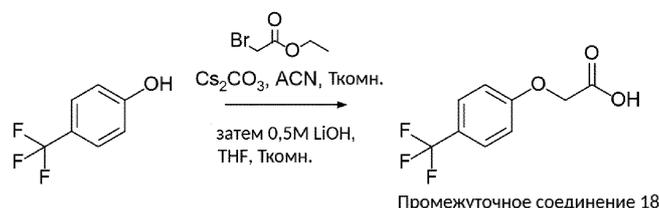
К раствору третбутил-2-[4-хлор-3-(диформетил)фенокси]ацетата (809 мг, 2,74 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 0°C добавляли 4M HCl в 1,4-диоксане (3,4 мл, 13,7 ммоль) и эту смесь перемешивали в атмосфере N₂ при комнатной температуре в течение 20 ч. Добавляли дополнительную порцию 4M HCl в 1,4-диоксане (3,4 мл, 13,7 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 7 ч. Добавляли еще одну порцию 4M HCl в 1,4-диоксане (3,4 мл, 13,7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, растирали с использованием H₂O и сушили фильтрованием под вакуумом в течение 1 ч с получением указанного в заголовке соединения (574 мг, 2,35 ммоль, выход 86%) в виде белого порошка; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,50 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,30-6,97 (м, 3H), 4,78 (с, 2H); M/Z: 235, 237[M-H]⁻, ESI⁻, RT=1,07 (S2).

Промежуточные соединения в табл. 2 были синтезированы в соответствии с общим путем синтеза 7, как показано на примере промежуточного соединения 17, с использованием соответствующих исходных материалов.

Таблица 2

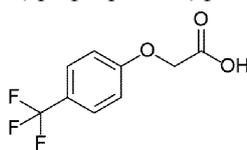
Промежуточное соединение	Структура	Название	Исходный материал	Данные ЖХ-МС	Данные ¹ H ЯМР
56		2-[3-хлор-4-(диформетил)фенокси]уксусная кислота	2-хлор-4-гидроксибензальдегид	M/Z: 235, 237[M-H] ⁻ , ESI ⁻ , RT = 0,75 (S2)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,16 (с, 1H), 7,62 - 7,57 (м, 1H), 7,25 - 6,99 (м, 3H), 4,81 (с, 2H).

Схема для пути синтеза 8



Промежуточное соединение 18

Промежуточное соединение 18: 2-[4-(трифторметил)фенокси]уксусная кислота



Промежуточное соединение 18

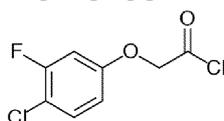
К суспензии 4-(трифторметил)фенола (2,00 г, 12,3 ммоль) и этил-2-бромацетата (1,4 мл, 12,6 ммоль) в безводном ACN (50 мл) добавляли Cs₂CO₃ (6,00 г, 18,4 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл), промывали H₂O (2×20 мл) и рассолом (20 мл), сушили с использованием разделителя фаз и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в THF (50 мл) и добавляли раствор 0,5M водн. раствора LiOH (49 мл, 24,7 ммоль) и смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл) и органические экстракты отбрасывали. Затем водный раствор подкисляли до pH 1-2, используя водный раствор 1M HCl, и экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили с использованием разделителя фаз и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,90 г, 12,9 ммоль) с количественным выходом в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,16 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,10 (д, J=8,6 Гц, 2H), 4,79 (с, 2H); M/Z: 219[M-H]⁺, ESI, RT=1,03 (S1).

Схема для пути синтеза 9



Промежуточное соединение 19: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетилхлорид



Промежуточное соединение 19

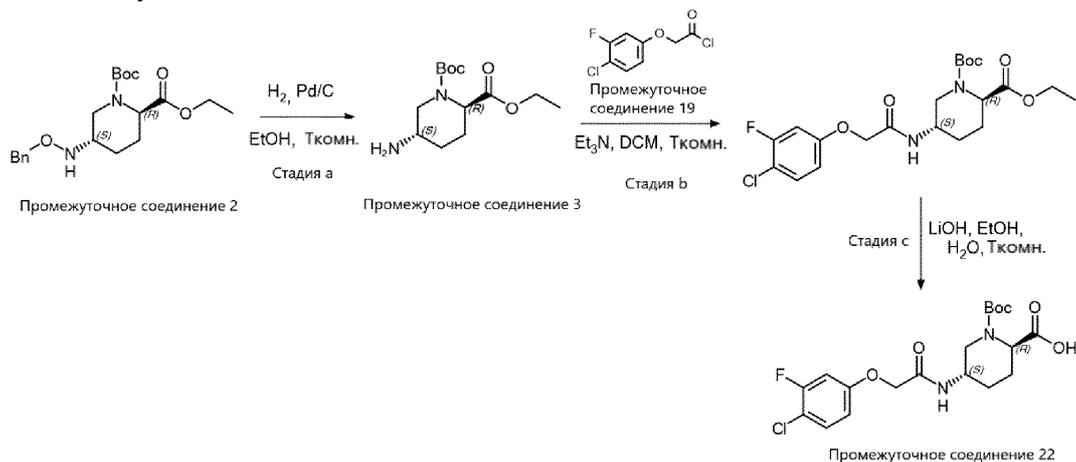
К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)уксусной кислоты (5,16 г, 22,7 ммоль) в DCM (45 мл) при 0°C добавляли оксалилдихлорид (10 мл, 0,115 моль), а затем DMF (81 мкл, 1,11 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 90%, 5,30 г, 21,4 ммоль, выход 94%) в виде оранжевого масла; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,31 (т, J=8,6 Гц, 1H), 6,75 (дт, J=10,2, 2,9 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=8,9, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H).

Промежуточные соединения в табл. 3 были синтезированы в соответствии с общим путем синтеза 9, как показано на примере промежуточного соединения 19, с использованием соответствующих исходных материалов.

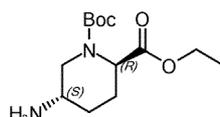
Таблица 3

Промежуточное соединение	Структура	Название	Исходный материал	Данные ЖХ-МС	¹ H ЯМР
20		2-(3,4-дихлорфенокси)ацетилхлорид	2-(3,4-дихлорфенокси)уксусная кислота		¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,53 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 6,96 (дд, J = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H).
21		2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]ацетилхлорид	2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]уксусная кислота (промежуточное соединение 12)		Использовался без очистки

Схема для пути синтеза 10



Промежуточное соединение 3 (стадия 10.a): 1-третбутил-2-этил-(2R,5S)-5-аминопиперидин-1,2-дикарбоксилат

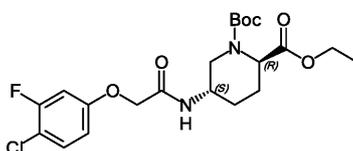


Промежуточное соединение 3

К раствору 1-третбутил-2-этил-(2R,5S)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-1,2-дикарбоксилата (чистота 93%, 8,7 г, 21,3 ммоль, промежуточное соединение 2) в безводном EtOH (200 мл), в атмосфере N₂ добавляли Pd/C (10%, 2,28 г, 2,14 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере H₂ при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с использованием картриджа SCX-2, сначала промывая MeOH, а затем элюируя 3M NH₃ в MeOH, с получением указанного в заголовке соединения (4,88 г, 17,0 ммоль, выход 80%) в виде бледно-желтого масла;

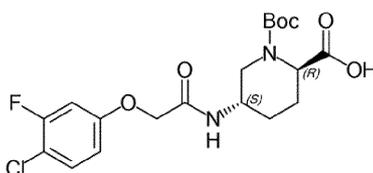
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,98-4,57 (м, 1H), 4,18 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,87-3,64 (м, 1H), 3,35-2,99 (м, 2H), 2,14-1,92 (м, 2H), 1,64-1,52 (м, 2H), 1,45 (с, 1H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 10.b: 1-третбутил-2-этил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]пиперидин-1,2-дикарбоксилат



К смеси 1-третбутил-2-этил-(2R,5S)-5-аминопиперидин-1,2-дикарбоксилата (4,89 г, 17,1 ммоль) и Et₃N (14 мл, 0,103 моль) в DCM (170 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор 2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетилхлорида (4,19 г, 18,8 ммоль, промежуточное соединение 19) в DCM (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (250 мл) и промывали насыщенным водн. раствором NaHCO₃ (2 x 100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (7,14 г, 15,6 ммоль, выход 91%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,32 (т, J=8,6 Гц, 1H), 6,86-6,72 (м, 2H), 6,69-6,63 (м, 1H), 4,98-4,66 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,29-4,13 (м, 3H), 4,09-3,87 (м, 1H), 3,33-3,10 (м, 1H), 2,23-2,02 (м, 1H), 2,00-1,71 (м, 2H), 1,56 (с, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H); M/Z: 459, 461[M+H]⁺, ESI⁺, RT=3,83 (S4).

Промежуточное соединение 22 (стадия 10.c): (2R,5S)-1-[(третбутокси)карбонил]-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]пиперидин-2-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 22

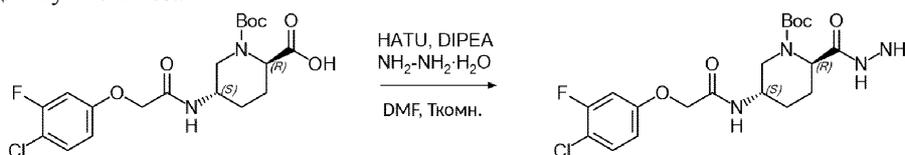
LiOH (0,78 г, 31,1 ммоль) добавляли к раствору 1-третбутил-2-этил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]пиперидин-1,2-дикарбоксилата (7,1 г, 15,6 ммоль) в EtOH (80 мл) и H₂O (20 мл) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, повторно растворяли в H₂O (50 мл) и экстрагировали DCM (2x100 мл). Затем водный слой подкисляли до pH 2, используя водный раствор 2M HCl, и экстрагировали EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 87%, 5,60 г, 11,3 ммоль, выход 73%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,47 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,83-6,75 (м, 1H), 4,59-4,54 (м, 2H), 3,93 (с, 1H), 3,73 (д, J=54,2 Гц, 1H), 3,13-2,94 (м, 1H), 2,06-1,87 (м, 2H), 1,61 (д, J=12,2 Гц, 1H), 1,56-1,43 (м, 1H), 1,37 (с, 10H); M/Z: 429, 431 [M+H], ESI⁺, RT=0,91 мин(S1).

Промежуточные соединения в табл. 4 были синтезированы в соответствии с общим путем синтеза 10, как показано на примере промежуточного соединения 22, с использованием соответствующих исходных материалов.

Таблица 4

Промежуточное соединение	Структура	Название	Исходный материал	Данные ЖХ-МС	Данные ¹ H ЯМР
23		(5R)-1-[(третбутоксикарбонил)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиамидо]пиперидин-2-карбоновая кислота	третбутилэтил-п-(5R)-5-(бензилоксиамино)пиперидин-1,2-дикарбоксилат, следуют стадиям 10.a - 10.c	M/Z: 375, 377[M-Boc+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 0,91 (S2)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,86 (с, 1H), 8,03 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,47 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 4,70 - 4,45 (м, 3H), 4,00 - 3,70 (м, 2H), 3,06 (д, J = 32,9 Гц, 1H), 2,07 - 1,83 (м, 2H), 1,73- 1,42 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).
24		(2R,5S)-1-[(третбутоксикарбонил)-5-[2-(3,4-дихлорфенокси)ацетиамидо]пиперидин-2-карбоновая кислота	2-(3,4-дихлорфенокси)ацетилхлорид (промежуточное соединение 20), следуют стадиям 10.b и 10.c	M/Z: 347, 349, 351[M-Boc+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 0,99 (S2)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,83 (с, 1H), 8,04 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,98 - 6,91 (м, 1H), 4,68 - 4,50 (м, 3H), 4,02 - 3,88 (м, 1H), 3,86 - 3,75 (м, 1H), 3,14 - 3,00 (м, 1H), 2,06 - 1,87 (м, 2H), 1,73- 1,59 (м, 1H), 1,53- 1,43 (м, 1H), 1,37 (с, 9H).
25		(2S,5R)-1-[(третбутоксикарбонил)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиамидо]пиперидин-2-карбоновая кислота	1-третбутил-2-этил-(2S,5R)-5-аминопиперидин-1,2-дикарбоксилат, следуют стадиям 10.b	M/Z: 375, 377[M- ¹ Butyl+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 0,91 (S2)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,86 (с, 1H), 8,03 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,47 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 4,70 - 4,45 (м, 3H), 4,00 - 3,70 (м,
		кислота	и 10.c		2H), 3,06 (д, J = 32,9 Гц, 1H), 2,07 - 1,83 (м, 2H), 1,73- 1,42 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).

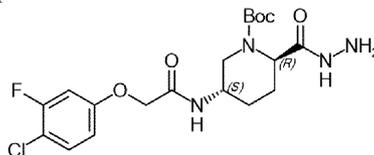
Схема для пути синтеза 11



Промежуточное соединение 22

Промежуточное соединение 26

Промежуточное соединение 26: третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиамидо]-2-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 26

К раствору (2R,5S)-1-[(третбутоксикарбонил)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиамидо]пиперидин-2-карбоновой кислоты (8,43 г, 19,2 ммоль, промежуточное соединение 22) и HATU (8,75 г, 23,0 ммоль) в DMF (80 мл) добавляли DIPEA (4,0 мл, 23,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 30 мин. Полученный раствор добавляли по каплям через канюлю к раствору NH₂-NH₂·H₂O (1,9 мл, 38,3 ммоль) в DMF (40 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл) и промывали H₂O (4×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (4,57 г, 10,3 ммоль,

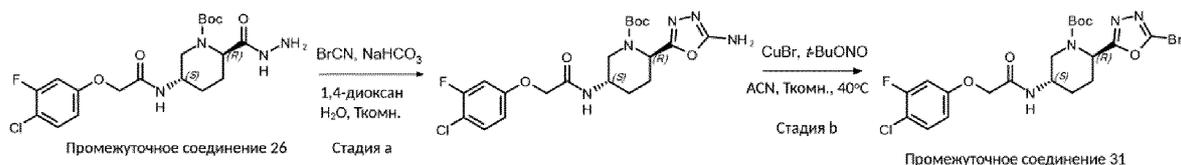
выход 54%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,35-7,27 (м, 2H), 6,88-6,58 (м, 3H), 4,75 (с, 1H), 4,45 (д, $J=3,8$ Гц, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,09 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,21-2,12 (м, 1H), 1,86 (с, 2H), 1,69 (ддт, $J=17,8, 14,0, 6,1$ Гц, 1H), 1,44 (с, 9H); M/Z : 345, 347[M-Вос+H] $^+$, ESI^+ , $\text{RT}=0,82$ (S2).

Промежуточные соединения в табл. 5 были синтезированы в соответствии с общим путем синтеза 11, как показано на примере промежуточного соединения 26, с использованием соответствующих исходных материалов.

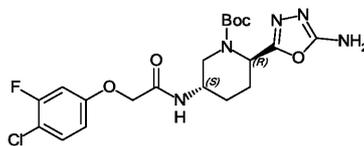
Таблица 5

Промежуточное соединение	Структура	Название	Исходный материал	Данные ЖХ-МС	Данные ^1H ЯМР
27		третбутил-(2R,5S)-5-[2-(3,4-дихлорфенокси)ацетиамидо]пиперидин-1-карбоксилат	(2R,5S)-1-[[третбутокси]карбонил]-5-[2-(3,4-дихлорфенокси)ацетиамидо]пиперидин-2-карбоновая кислота (промежуточное соединение 24)	M/Z : 361, 363, 365[M-Вос+H] $^+$, ESI^+ , $\text{RT} = 0,92$ (S2)	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,23 (с, 1H), 7,97 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 6,96 (дд, $J = 9,0, 2,9$ Гц, 1H), 4,65 - 4,45 (м, 3H), 3,99 - 3,88 (м, 1H), 3,88 - 3,76 (м, 1H), 2,03 - 1,90 (м, 1H), 1,87 - 1,74 (м, 1H), 1,66 - 1,50 (м, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,29 - 1,24 (м, 1H).
28		третбутил-(2S,5R)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиамидо]пиперидин-1-карбоксилат	(2S,5R)-1-[[третбутокси]карбонил]-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиамидо]пиперидин-2-карбоновая кислота (промежуточное соединение 25)	M/Z : 345, 347[M-Вос+H] $^+$, ESI^+ , $\text{RT} = 0,86$ (S2)	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,07 (с, 1H), 7,96 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J = 11,4, 2,8$ Гц, 1H), 6,82 (ддд, $J = 9,0, 2,8, 1,1$ Гц, 1H), 4,63 - 4,41 (м, 3H), 4,20 (д, $J = 3,7$ Гц, 2H), 3,98 - 3,87 (м, 1H), 3,87 - 3,77 (м, 1H), 2,08 - 1,88 (м, 1H), 1,88 - 1,73 (м, 1H), 1,69 - 1,46 (м, 2H), 1,36 (с, 9H).
29		третбутил-(2R,5S)-5-[[бензилокси]карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат	(2R,5S)-5-[[бензилокси]карбонил]амино]пиперидин-2-карбоновая кислота (промежуточное соединение 44)	M/Z : 499[M+H] $^+$, ESI^+ , $\text{RT} = 1,00$ (S2)	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7,46 - 7,24 (м, 10H), 5,20 (с, 2H), 4,93 - 4,76 (м, 2H), 4,35 - 4,13 (м, 3H), 3,98 - 3,87 (м, 1H), 3,68 - 3,46 (м, 2H), 3,29 - 3,04 (м, 1H), 2,07 - 1,90 (м, 1H), 1,87 - 1,59 (м, 3H), 1,28 (с, 9H).
30		третбутил-(2R,5S)-5-[[бензилокси]карбонил]амино]пиперидин-1-карбоксилат	(2R,5S)-5-[[бензилокси]карбонил]амино]пиперидин-2-карбоновая кислота (промежуточное соединение 4)	M/Z : 293[M-Вос+H] $^+$, ESI^+ , $\text{RT} = 0,79$ (S2).	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,04 (с, 1H), 7,46-7,24 (м, 5H), 5,03 (с, 2H), 4,62-4,37 (м, 1H), 4,20 (с, 2H), 4,06 - 3,82 (м, 1H), 3,76 - 3,48 (м, 1H), 3,26 - 3,13 (м, 1H), 2,12 - 1,93 (м, 1H), 1,80 - 1,54 (м, 2H), 1,54 - 1,44 (м, 1H), 1,42 - 1,20 (м, 10H)

Схема для пути синтеза 12

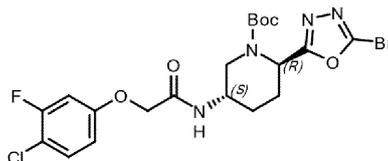


Стадия 12.a: третбутил-(2R,5S)-2-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]-2-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата (3,50 г, 7,87 ммоль, промежуточное соединение 26) и NaHCO_3 (991 мг, 11,8 ммоль) в H_2O (10 мл) и 1,4-диоксане (40 мл) добавляли BrCN (833 мг, 7,87 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,30 г, 4,65 ммоль, выход 59%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,88-6,64 (м, 3H), 5,48 (с, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,53- 4,40 (м, 2H), 4,22-4,01 (м, 2H), 3,15 (с, 1H), 2,23- 1,83 (м, 4H), 1,46 (с, 9H); M/Z: 470, 472[M+H] $^+$, ESI^+ , RT=0,87 (S2).

Промежуточное соединение 31 (стадия 12.b): третбутил-(2R,5S)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 31

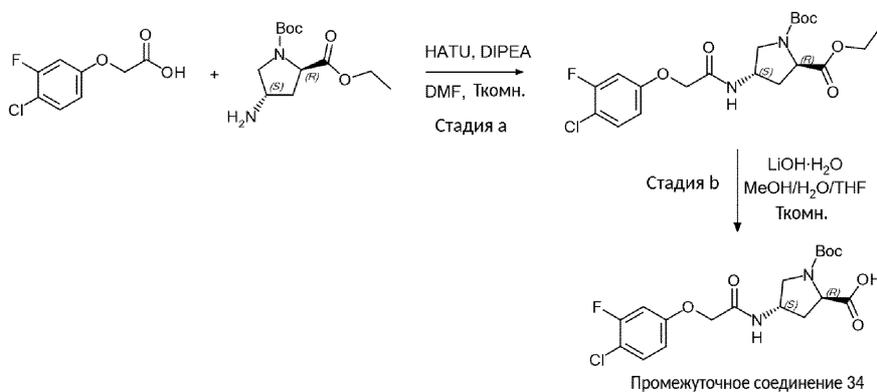
К раствору третбутил-(2R,5S)-2-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (2,30 г, 4,65 ммоль) в безводном ACN (35 мл) добавляли CuBr (3,16 г, 14,0 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли третбутилнитрит (1,9 мл, 14,0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем при 40°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли сегнетовой солью (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (12-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г, 2,03 ммоль, выход 43%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,87-6,71 (м, 2H), 6,67 (дд, $J=8,9, 2,8, 1,1$ Гц, 1H), 5,77-5,37 (м, 1H), 4,57-4,41 (м, 2H), 4,27-3,98 (м, 2H), 3,35-2,95 (м, 1H), 2,29-2,12 (м, 1H), 2,07-1,79 (м, 3H), 1,46 (с, 9H); M/Z: 433, 435[M-Boc+H] $^+$, ESI^+ , RT=1,05 (S2).

Промежуточные соединения в табл. 6 были синтезированы в соответствии с общим путем синтеза 12, как показано на примере промежуточного соединения 31, с использованием соответствующих исходных материалов.

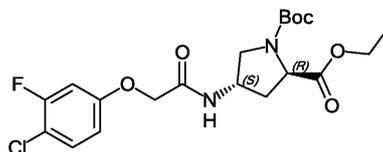
Таблица 6

Промежуточное соединение	Структура	Название	Исходный материал	Данные ЖХ-МС	Данные ¹ H ЯМР
32		третбутил-(2R,5S)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[2-(3,4-дихлорфеноксид)ацетамидо]пиперидин-1-карбоксилат	третбутил-(2R,5S)-5-[2-(3,4-дихлорфеноксид)ацетамидо]-2-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 27)	M/Z: 451, 453, 455[M-Boc+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1,03 (S2)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,10 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 5,58 - 5,46 (м, 1H), 4,65 - 4,55 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,00 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 2,29 - 2,21 (м, 1H), 2,07 - 2,01 (м, 1H), 1,83 - 1,74 (м, 1H), 1,68 - 1,61 (м, 1H), 1,39 (с, 9H).
33		третбутил-(2S,5R)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[2-(4-хлор-3-фторфеноксид)ацетамидо]пиперидин-1-карбоксилат	третбутил-(2S,5R)-5-[2-(4-хлор-3-фторфеноксид)ацетамидо]-2-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 28)	M/Z: 435, 437[M-Boc+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1,17 (S2)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,11 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,49 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,89 - 6,77 (м, 1H), 5,51 (с, 1H), 4,65 - 4,48 (м, 2H), 3,96 - 3,81 (м, 2H), 3,06 - 2,93 (м, 1H), 2,31 - 2,16 (м, 1H), 2,10 - 2,00 (м, 1H), 1,85 - 1,71 (м, 1H), 1,70 - 1,59 (м, 1H), 1,39 (с, 9H).

Схема для пути синтеза 13



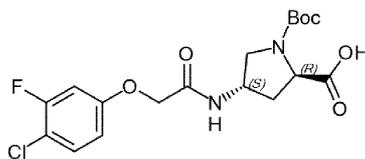
Стадия 13.а: 1-третбутил-2-этил-(2R,4S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфеноксид)ацетамидо]пирролидин-1,2-дикарбоксилат



К раствору 2-(4-хлор-3-фторфеноксид)уксусной кислоты (250 мг, 1,22 ммоль) в безводном DMF (4 мл) добавляли HATU (558 мг, 1,47 ммоль) и DIPEA (0,32 мл, 1,83 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли 1-третбутил-2-этил-(2R,4S)-4-аминопирролидин-1,2-дикарбоксилат (299 мг, 1,22 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и H₂O (30 мл), и органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-70% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 87%, 505 мг, 1,02 ммоль, выход 83%) в виде не совсем белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,38 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,89-6,80 (м, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,40-4,26 (м, 2H), 3,67 (д, J=11,1 Гц, 3H), 3,64-3,52 (м, 1H), 3,28-3,16 (м, 1H), 2,30-2,15 (м, 1H), 2,09

(дт, J=12,7, 6,1 Гц, 1H), 1,37 (д, J=22,2 Гц, 9H); M/Z: 331, 333[M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT=0,97 (S2).

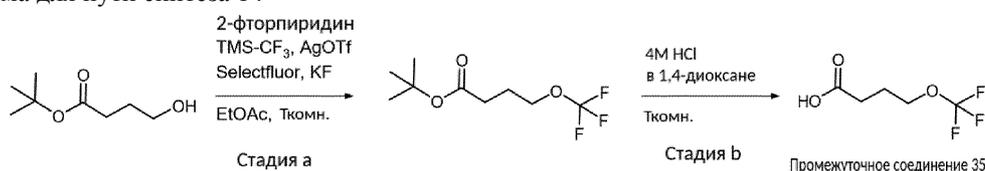
Промежуточное соединение 34 (стадия 13.b): (2R,4S)-1-[(третбутокси)карбонил]-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиламино]пирролидин-2-карбоновая кислота



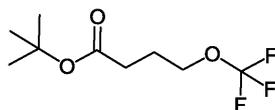
Промежуточное соединение 34

К раствору 1-третбутил-2-этил-(2R,4S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиламино]пирролидин-1,2-дикарбоксилата (чистота 87%, 505 мг, 1,02 ммоль) в MeOH (2 мл): THF (2 мл): H₂O (2 мл), добавляли LiOH·H₂O (53 мг, 1,22 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (30 мл) и водн. раствором 1M HCl (10 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 80%, 401 мг, 0,770 ммоль, выход 76%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,37 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,54-7,45 (м, 1H), 7,06 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,84 (дт, J=9,0, 1,4 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,35 (дкв, J=12,1, 6,5 Гц, 1H), 4,26-4,15 (м, 1H), 3,64-3,52 (м, 1H), 3,20 (дкв, J=15,0, 5,9, 5,5 Гц, 1H), 2,28-2,12 (м, 1H), 2,12-2,01 (м, 1H), 1,37 (д, J=15,9 Гц, 9H); M/Z: 317, 319[M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT=0,86 (S2).

Схема для пути синтеза 14

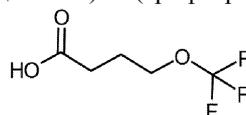


Стадия 14.a: третбутил-4-(трифторметокси)бутаноат



2-Фторпиридин (1,6 мл, 18,2 ммоль) и TMS-CF₃ (2,7 мл, 18,2 ммоль) последовательно добавляли по каплям к раствору третбутил-4-гидроксибутаноата (1,0 г, 6,05 ммоль), AgOTf (4,69 г, 18,2 ммоль), Selectfluor (3,22 г, 9,08 ммоль) и KF (1,41 г, 24,2 ммоль) в EtOAc (50 мл) в атмосфере N₂ в колбе, покрытой фольгой, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали EtOAc (30 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-30% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 90%, 330 мг, 1,30 ммоль, выход 21%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,02 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,37 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,98 (п, J=6,7 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -60,81 (3F, с).

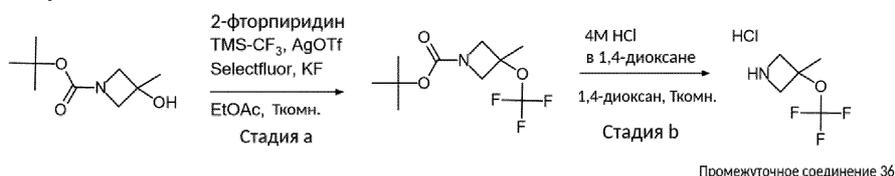
Промежуточное соединение 35 (стадия 14.b): 4-(трифторметокси)бутановая кислота



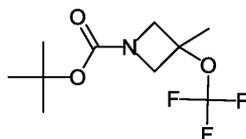
Промежуточное соединение 35

Раствор третбутил-4-(трифторметокси)бутаноата (330 мг, 1,45 ммоль) в 4M HCl в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 83%, 73 мг, 0,352 ммоль, выход 24%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,20 (с, 1H), 4,32 (тд, J=6,4, 4,2 Гц, 1H), 4,09 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,32 (тд, J=7,2, 2,8 Гц, 3H), 1,95-1,80 (м, 3H), 1,40 (с, 1H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -58,82 (3F, с).

Схема для пути синтеза 15

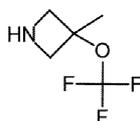


Стадия 15.a: третбутил-3-метил-3-(трифторметокси)азетидин-1-карбоксилат



К раствору третбутил-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксилата (1,00 г, 5,34 ммоль) в EtOAc (30 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂ в колбу, покрытую фольгой, добавляли AgOTf (4,13 г, 16,0 ммоль), KF (1,24 г, 21,4 ммоль) и Selectfluor (2,84 г, 8,01 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем добавляли 2-фторпиридин (1,4 мл, 16,0 ммоль) и TMS-CF₃ (2,4 мл, 16,0 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывая EtOAc (100 мл), и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (163 мг, 0,639 ммоль, выход 12%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,02 (д, J=9,5 Гц, 2H), 3,91 (д, J=9,6 Гц, 2H), 1,67 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

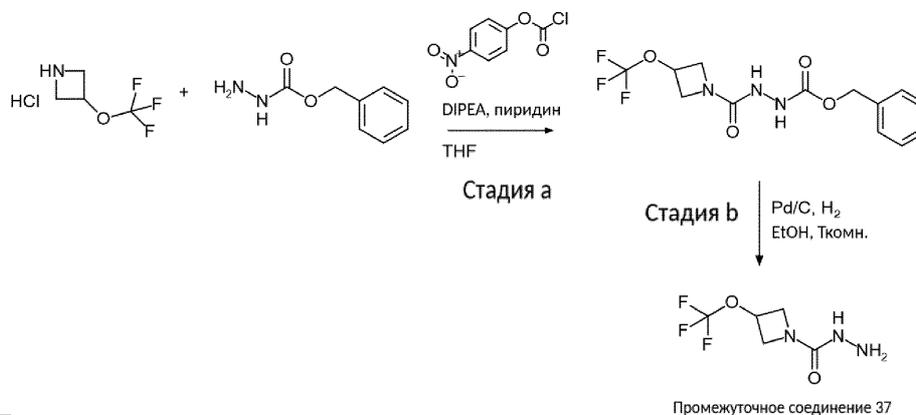
Промежуточное соединение 36 (стадия 15.b): гидрохлорид 3-метил-3-(трифторметокси)азетидина HCl



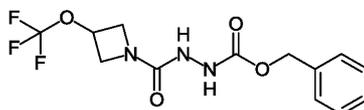
Промежуточное соединение 36

К раствору третбутил-3-метил-3-(трифторметокси)азетидин-1-карбоксилата (160 мг, 0,627 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (3 мл) добавляли 4M HCl в 1,4-диоксане (1,0 мл, 4,00 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (116 мг, 0,605 ммоль, выход 97%) в виде белого порошка; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,18 (с, 2H), 4,22 (д, J=12,2 Гц, 2H), 4,07 (д, J=12,5 Гц, 2H), 1,74 (с, 3H); M/Z: 156[M+H]⁺, ESI⁺, RT=0,37 (S2).

Схема для пути синтеза 16

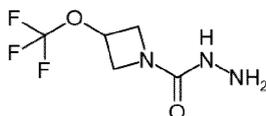


Стадия 16.a: ({{(бензилокси)карбонил}амино}амино)[3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]метанол



К раствору бензилгидразинкарбоксилата (406 мкл, 2,52 ммоль) и пиридина (407 мкл, 5,03 ммоль) в безводном THF (5 мл) добавляли раствор 4-нитрофенилхлорформиата (558 мг, 2,77 ммоль) в безводном THF (3 мл) и смесь перемешивали в атмосфере N₂ при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь медленно добавляли к раствору гидрохлорида 3-(трифторметокси)азетидина (469 мг, 2,64 ммоль) и DIPEA (1,3 мл, 7,55 ммоль) в безводном THF (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали H₂O (30 мл) и рассоллом (30 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором K₂CO₃ (3×10 мл). Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 92%, 770 мг, 2,13 ммоль, выход 85%) в виде грязно-белого порошка; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,41-7,26 (м, 5H), 5,21-5,11 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,27-4,17 (м, 2H), 3,92-3,83 (м, 2H); M/Z: 334[M+H]⁺, ESI⁺, RT=0,74 (S2).

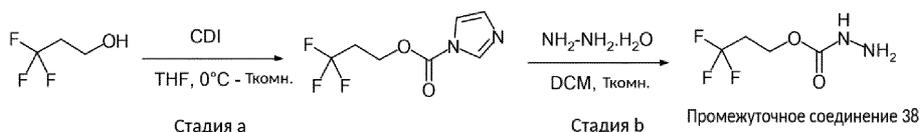
Промежуточное соединение 37 (стадия 16.b): 3-(трифторметокси)азетидин-1-карбогидразид



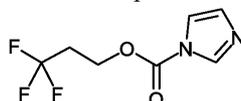
Промежуточное соединение 37

К раствору ({{(бензилокси)карбонил}амино}амино)[3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]метанона (чистота 92%, 767 мг, 2,12 ммоль) в безводном EtOH (21 мл) в атмосфере N₂ добавляли 10% Pd/C (226 мг, 0,212 ммоль), и смесь перемешивали в атмосфере H₂ при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывая теплым EtOH (3×15 мл), и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 88%, 269 мг, 1,19 ммоль, выход 56%) в виде коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,65 (с, 1H), 5,18-5,07 (м, 1H), 4,23-4,11 (м, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,86-3,76 (м, 2H).

Схема для пути синтеза 17

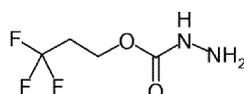


Стадия 17.a: 3,3,3-трифторпропилимидазол-1-карбоксилат



3,3,3-Трифторпропан-1-ол (1,00 г, 8,77 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли к раствору CDI (2,13 г, 13,1 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C в атмосфере N₂ и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на силикагеле (12-100%EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 92%, 827 мг, 3,89 ммоль, выход 44%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,25 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,12-7,08 (м, 1H), 4,64-4,58 (м, 2H), 2,87 (тп, J=11,3, 5,8 Гц, 2H).

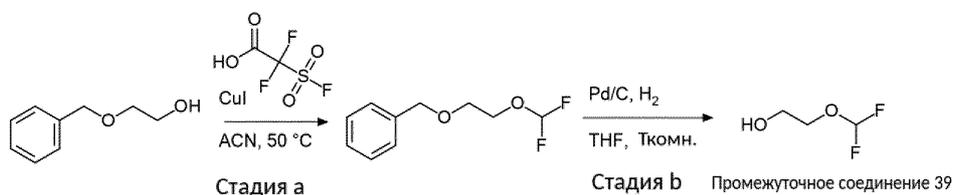
Промежуточное соединение 38 (стадия 17.b): (3,3,3-трифторпропокси)карбогидразид



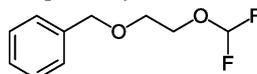
Промежуточное соединение 38

Раствор 3,3,3-трифторпропилимидазол-1-карбоксилата (чистота 92%, 8,95 г, 39,6 ммоль) в DCM (140 мл) обрабатывали NH₂NH₂·H₂O (7,8 мл, 0,158 моль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли IPA (30 мл) и H₂O (50 мл) и органический слой отделяли и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и рассолом (50 мл). Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 90%, 4,09 г, 21,4 ммоль, выход 54%) в виде бледно-желтого масла; ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 2,28-2,57 (м, 2H), 3,69 (с, 2H), 4,19-4,36 (м, 2H), 5,99 (с, 1H).

Схема для пути синтеза 18



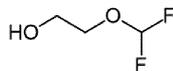
Стадия 18.a: {[2-(дифторметокси)этокси]метил}бензол



К раствору 2-(бензилокси)этанола (1,50 г, 9,86 ммоль) в безводном ACN (20 мл) добавляли CuI (469 мг, 2,46 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 5 мин. По каплям в течение 25 мин добавляли раствор 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусной кислоты (2,63 г, 14,8 ммоль) в безводном ACN (10 мл) и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в EtOAc. Полученный осадок фильтровали под вакуумом, а фильтрат отделяли и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-100% EtOAc в гептане)

с получением указанного в заголовке соединения (чистота 90%, 620 мг, 2,76 ммоль, выход 28%) в виде бесцветного масла; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,40-7,27 (м, 5H), 6,28 (т, $J=74,8$ Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,04-3,97 (м, 2H), 3,71-3,62 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -84,27.

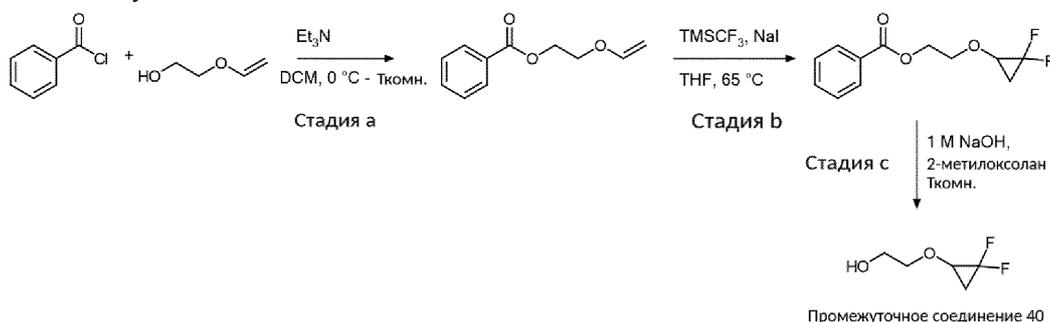
Промежуточное соединение 39 (стадия 18.b): 2-(дифторметокси)этан-1-ол



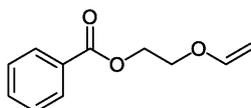
Промежуточное соединение 39

Суспензию {[2-(дифторметокси)этокси]метил}бензола (чистота 90%, 620 мг, 2,76 ммоль) и 10% Pd/C (587 мг, 0,552 ммоль) в THF (7,5 мл) перемешивали в атмосфере H_2 в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали THF. В фильтрат повторно добавляли 10% Pd/C (1,47 г, 1,38 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывая THF, с получением неочищенного раствора, рассчитанного как 2,23% указанного в заголовке соединения в THF/толуоле (2,23: 95,9: 1,83, ~ 10 мл); ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,20 (т, $J=74,9$ Гц, 1H), 3,89-3,81 (м, 2H), 3,76-3,56 (м, 2H).

Схема для пути синтеза 19

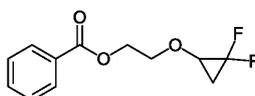


Стадия 19.a: 2-(этилокси)этилбензоат



К раствору 2-(этилокси)этан-1-ола (1,00 г, 11,3 ммоль) в DCM (40 мл) при 0°C добавляли Et_3N (4,0 мл, 28,4 ммоль), а затем по каплям бензоилхлорид (2,0 мл, 17,0 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили водным раствором 1M HCl (10 мл). Водный раствор экстрагировали DCM (3×20 мл), а объединенные органические экстракты промывали последовательно насыщенным водн. раствором NaHCO_3 (15 мл) и рассолом (15 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-80%EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (760 мг, 3,95 ммоль, выход 35%) в виде прозрачного масла; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,00-7,93 (м, 2H), 7,70-7,61 (м, 1H), 7,58-7,49 (м, 2H), 6,55 (дд, $J=14,3$, 6,8 Гц, 1H), 4,51-4,45 (м, 2H), 4,26 (дд, $J=14,3$, 1,9 Гц, 1H), 4,05-3,99 (м, 3H).

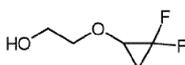
Стадия 19.b: 2-(2,2-дифторциклопропокси)этилбензоат



К раствору 2-(этилокси)этилбензоата (50 мг, 0,260 ммоль) в THF (2 мл) добавляли TMSCF_3 (77 мкл, 0,520 ммоль) и NaI (86 мг, 0,572 ммоль) и эту смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 65°C в течение 4 ч.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H_2O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-80%EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (62 мг, 0,246 ммоль, выход 94%) в виде прозрачного масла; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,02-7,91 (м, 2H), 7,71-7,62 (м, 1H), 7,59-7,48 (м, 2H), 4,49-4,37 (м, 2H), 4,02-3,93 (м, 1H), 3,95-3,84 (м, 2H), 1,76-1,65 (м, 1H), 1,60-1,50 (м, 1H); M/Z: 243[M+H] $^+$, ESI $^+$, RT=1,22 (S1).

Промежуточное соединение 40 (стадия 19.c): 2-(2,2-дифторциклопропокси)этан-1-ол

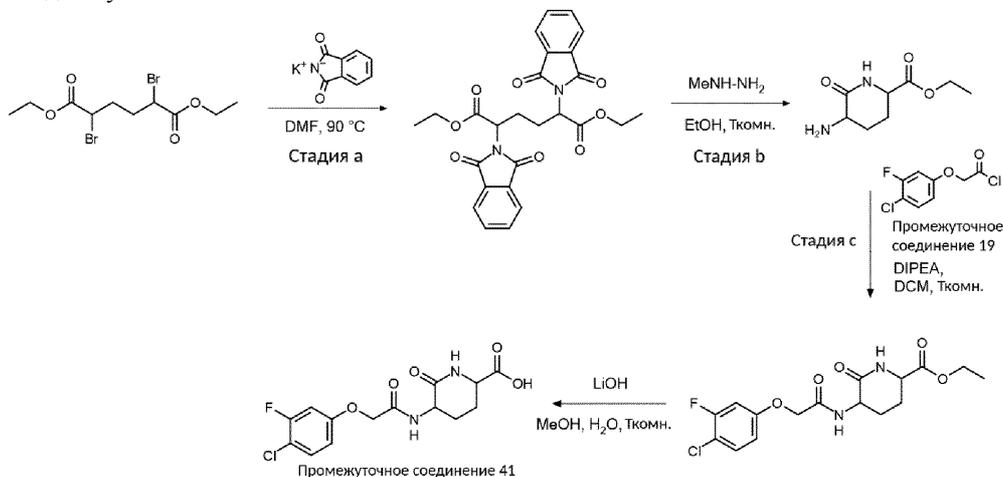


Промежуточное соединение 40

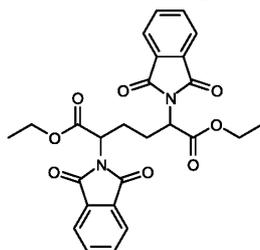
К раствору 2-(2,2-дифторциклопропокси)этилбензоата (60 мг, 0,248 ммоль) в 2-метилоксолане (1

мл) добавляли 1М водный раствор NaOH (0,99 мл, 0,991 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (3 мл) и экстрагировали Et₂O (3×3 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 0,123 ммоль, выход 50%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 4,72 (т, J=5,3 Гц, 1H), 3,91-3,84 (м, 1H), 3,59-3,49 (м, 4H), 1,71-1,59 (м, 1H), 1,54-1,43 (м, 1H).

Схема для пути синтеза 20

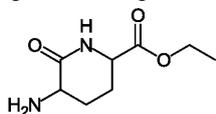


Стадия 20.а: 1,6-диэтил-2,5-бис(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1 Н-изоиндол-2-ил)гександиоат



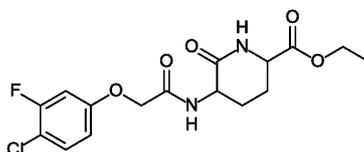
Смесь (1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)калия (4,55 г, 24,4 ммоль) и диэтил-2,5-дибромгександиоата (4,0 г, 11,1 ммоль) в DMF (40 мл) перемешивали при 90°C в течение 4 ч, а затем давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток разбавляли H₂O (150 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 5) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 91%, 2,51 г, 4,64 ммоль, выход 42%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,92-7,80 (м, 4H), 7,79-7,70 (м, 4H), 4,95-4,89 (м, 1H), 4,82-4,74 (м, 1H), 4,23-4,07 (м, 4H), 2,38-2,21 (м, 4H), 1,20-1,13 (м, 6H); M/Z: 493[M+H]⁺, ESI⁺, RT=1,02 (S1).

Стадия 20.б: этил-5-амино-6-оксопиперидин-2-карбоксилат



Метилгидразин (0,73 мл, 13,72 ммоль) добавляли к суспензии 1,6-диэтил-2,5-бис(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)гександиоата (2,40 г, 4,64 ммоль) в EtOH (25 мл) и эту смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали до половины и охлаждали до 0°C. Твердое вещество отфильтровывали под вакуумом, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOH (5 мл) и очищали с использованием картриджа SCX-2, сначала промывая EtOH (2×20 мл), а затем элюируя 7MNH₃ в MeOH, с получением указанного в заголовке соединения (835 мг, 4,48 ммоль, выход 97%) в виде коричневого масла; M/Z: 187[M+H]⁺, ESI⁺, RT=0,16 (S1).

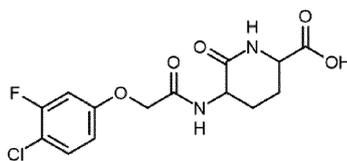
Стадия 20.с: этил-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]-6-оксопиперидин-2-карбоксилат



К перемешиваемому раствору этил 5-амино-6-оксопиперидин-2-карбоксилата (700 мг, 3,76 ммоль)

и DIPEA (1,3 мл, 7,52 ммоль) в DCM (8 мл) при 0°C добавляли раствор 2-(4-хлор-3-фторфеноксид)ацетилхлорида (838 мг, 3,76 ммоль) в DCM (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали водным раствором 1М HCl (20 мл). Органические экстракты сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 5) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 72%, 433 мг, 0,836 ммоль, выход 22%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,41-7,28 (м, 2H), 6,80-6,74 (м, 1H), 6,73- 6,66 (м, 1H), 6,33- 6,25 (м, 1H), 4,51-4,46 (м, 2H), 4,35-4,22 (м, 2H), 4,20-4,11 (м, 1H), 2,71-2,49 (м, 1H), 2,47-2,13 (м, 2H), 2,01-1,88(м, 1H), 1,80-1,67 (м, 1H), 1,64-1,50 (м, 1H), 1,35-1,26 (м, 2H), (содержит 25% примеси сложного метилового эфира); M/Z: 373, 375[M+Na]⁺, ESI⁺, RT=0,80 (S2).

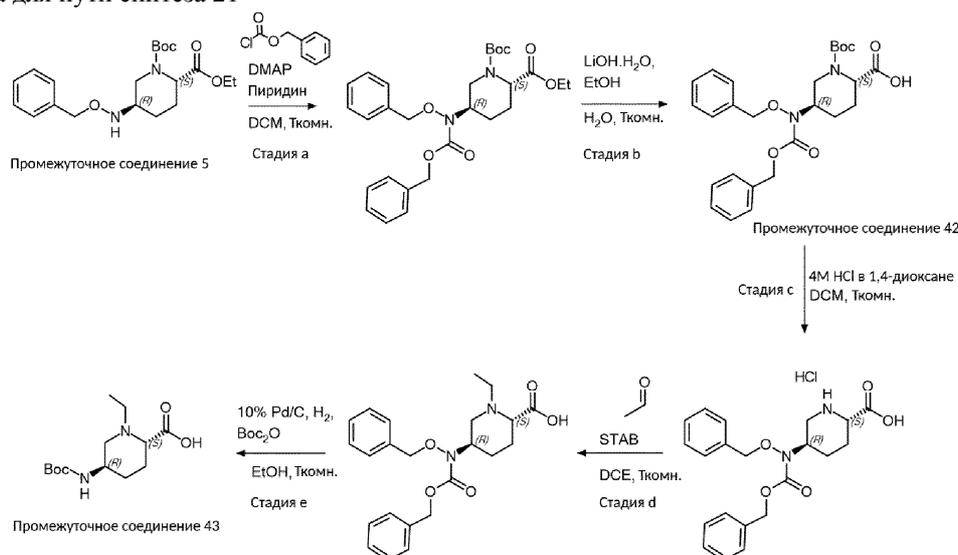
Промежуточное соединение 41 (стадия 20.d): 5-[2-(4-хлор-3-фторфеноксид)ацетида]-6-оксопиперидин-2-карбоновая кислота



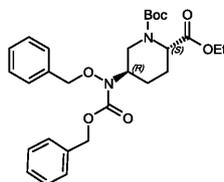
Промежуточное соединение 41

К раствору этил-5-[2-(4-хлор-3-фторфеноксид)ацетида]-6-оксопиперидин-2-карбоксилата (чистота 72%, 330 мг, 0,637 ммоль) в H₂O (3 мл) и MeOH (5 мл) по каплям добавляли 2М водный раствор LiOH (0,38 мл, 0,765 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 5, используя водный раствор 1М HCl (0,6 мл), а затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 55%, 397 мг, 0,633 ммоль, выход 99%) в виде грязно-белого твердого вещества; M/Z: 345, 347[M+H]⁺, ESI⁺, RT=0,66, 0,68 (S2).

Схема для пути синтеза 21



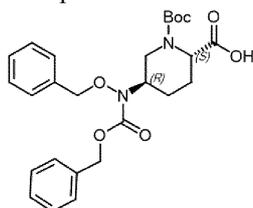
Стадия 21.a: 1-третбутил-2-этил-(2S,5R)-5-[(бензилокси)карбонил]аминопиперидин-1,2-дикарбоксилат



К смеси 1-третбутил-2-этил-(2S,5R)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-1,2-дикарбоксилата (2,30 г, 6,08 ммоль, промежуточное соединение 5), DMAP (74 мг, 0,608 ммоль) и пиридина (0,98 мл, 12,2 ммоль) в DCM (23 мл) при 0°C добавляли бензилхлорформиат (1,3 мл, 9,12 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в рассол и экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме.

Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 91%, 2,97 г, 5,27 ммоль, выход 87%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,45-7,27 (м, 10H), 5,28-5,17 (м, 2H), 4,92-4,84 (м, 2H), 4,56 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,19 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,51 (дд, J=14,2, 5,0 Гц, 1H), 2,27-2,18 (м, 1H), 1,94-1,85 (м, 2H), 1,77-1,68 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,26 (тд, J=7,1, 3,0 Гц, 3H); M/Z: 535[M+Na]⁺, ESI⁺, RT=1,44(S1).

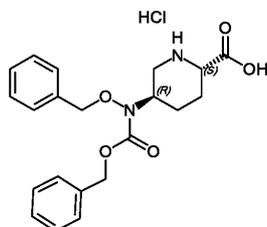
Промежуточное соединение 42 (стадия 21.b): (2S,5R)-5-[(бензилокси)[(бензилокси)карбонил]амино]-1-[(третбутокси)карбонил]пиперидин-2-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 42

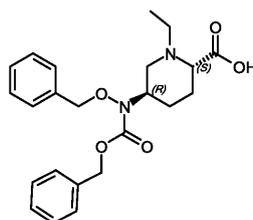
К раствору 1-третбутил-2-этил-(2S,5R)-5-[(бензилокси)[(бензилокси)карбонил]амино]пиперидин-1,2-дикарбоксилата (чистота 91%, 2,97 г, 5,27 ммоль) в THF (10 мл) и EtOH (10 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (249 мг, 5,80 ммоль) в H₂O (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляли до ~ pH 4, используя водный раствор 1M HCl и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (25-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 77%, 2,01 г, 3,19 ммоль, выход 61%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,45-7,17 (м, 10H), 5,22 -5,17 (м, 2H), 4,88-4,77 (м, 2H), 4,66-4,54 (м, 1H), 4,52-4,47 (м, 1H), 4,43-4,32 (м, 1H), 4,26-4,12 (м, 1H), 3,97-3,88 (м, 1H), 2,16-2,02 (м, 1H), 1,83-1,66 (м, 3H) 1,30 (с, 9H); M/Z: 507[M+H]⁺, ESI⁺, RT=1,28 (S1).

Стадия 21.c: гидрохлорид (2S,5R)-5-[(бензилокси)[(бензилокси)карбонил]амино]пиперидин-2-карбоновой кислоты



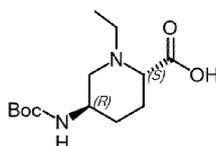
К перемешиваемому раствору (2S,5R)-5-[(бензилокси)[(бензилокси)карбонил]амино]-1-[(третбутокси)карбонил]пиперидин-2-карбоновой кислоты (чистота 77%, 200 мг, 0,318 ммоль, промежуточное соединение 42) в DCM (2 мл) при 0°C добавляли 4M HCl в 1,4-диоксане (0,50 мл, 2,0 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного соединения (чистота 58%, 180 мг, 0,248 ммоль, выход 78%) в виде белого твердого вещества; M/Z: 385[M+H]⁺, ESI⁺, RT=0,97 (S1).

Стадия 21 .d: (2S,5R)-5-[(бензилокси)[(бензилокси)карбонил]амино]-1-этилпиперидин-2-карбоновая кислота



К суспензии гидрохлорида (2S,5R)-5-[(бензилокси)[(бензилокси)карбонил]амино]пиперидин-2-карбоновой кислоты (чистота 58%, 169 мг, 0,233 ммоль) в DCE (5 мл) добавляли ацетальдегид (36 мг, 0,806 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли STAB (198 мг, 0,93 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 5) с получением указанного в заголовке соединения (78 мг, 0,183 ммоль, выход 59%) в виде твердого вещества бежевого цвета; M/Z: 413[M+H]⁺, ESI⁺, RT=1,00 (S1).

Промежуточное соединение 43 (стадия 21.e): (2S,5R)-5-[(третбутокси)карбонил]амино}-1-этилпиперидин-2-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 43

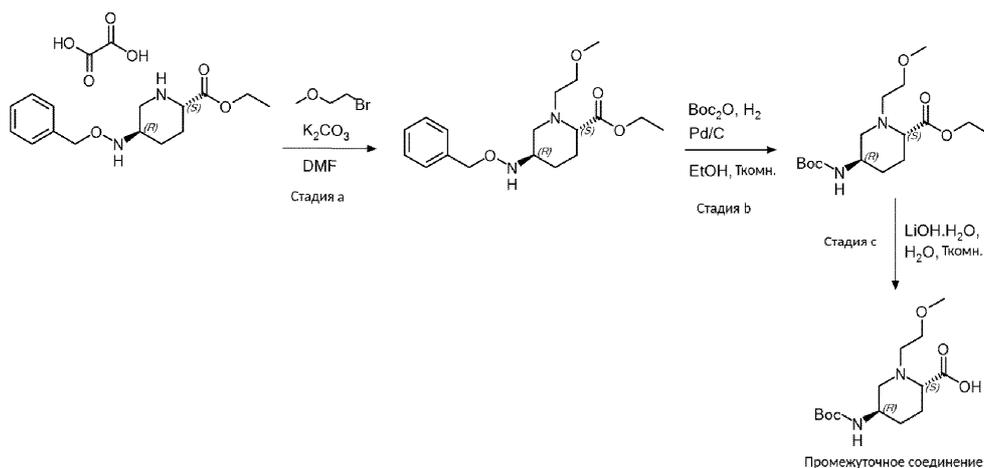
К раствору (2S,5R)-5-[(бензилокси)[(бензилокси)карбонил]амино]-1-этилпиперидин-2-карбоновой кислоты (78 мг, 0,183 ммоль) и Voc_2O (52 мг, 0,238 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (10 мг, 0,0940 ммоль) и эту смесь перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 35%, 130 мг, 0,167 ммоль, выход 91%) в виде бесцветной смолы; M/Z: 273[M+H]⁺, ESI⁺, RT=0,76 (S1).

Промежуточное соединение в табл. 7 было синтезировано согласно общему пути синтеза 21, как показано на примере промежуточного соединения 42, с использованием соответствующего исходного материала.

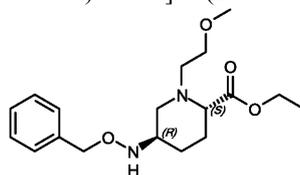
Таблица 7

Промежуточное соединение	Структура	Название	Исходный материал	Данные ЖХ-МС	¹ H ЯМР
44		(2R,5S)-5-[(бензилокси)[(бензилокси)карбонил]амино]-1-[(третбутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновая кислота	1-третбутил-2-этил-(2R,5S)-5-[(бензилокси)амино]пиперидин-1,2-дикарбоксилат (промежуточное соединение 2) согласно стадиям 21.а и 21.б	M/Z: 483[M-H] ⁻ , ESI ⁻ , RT = 1,31 (S1)	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,43-7,13 (м, 10H), 5,28 - 5,17 (м, 2H), 4,92 - 4,83 (м, 2H), 4,66 - 4,53 (м, 1H), 4,37 - 4,21 (м, 1H), 4,18 - 3,89 (м, 2H), 3,51 (дд, J = 14,2, 4,9 Гц, 1H), 2,31 - 2,18 (м, 1H), 2,01 - 1,86 (м, 2H), 1,86 - 1,72 (м, 1H), 1,40 (с, 9H).

Схема для пути синтеза 22



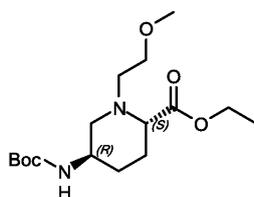
Стадия 22.а: этил-(2S,5R)-5-[(бензилокси)амино]-1-(2-метоксиэтил)пиперидин-2-карбоксилат



Этил-(2S,5R)-5-(бензилоксиамино)пиперидин-2-карбоксилат-щавелевую кислоту (500 мг, 1,36 ммоль) переводили в свободную форму с использованием картриджа SCX-2, сначала промывая DCM/MeOH (3: 1), затем элюируя 2M NH_3 в MeOH/DCM (1: 3) с получением амина. Растворитель концентрировали в вакууме, а остаток растворяли в безводном DMF (5 мл) и переносили во флакон для использования в микроволновой печи. Добавляли K_2CO_3 (375 мг, 2,71 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтан (383 мкл, 4,07 ммоль) и эту смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в рассол и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-10% 7M NH_3 в MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 90%, 423 мг, 1,13 ммоль, выход 83%) в виде коричневого масла; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,40-7,26 (м, 5H), 5,57 (с, 1H), 4,68 (с, 2H), 4,19 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,49 (тд, J=5,9, 1,8 Гц, 2H), 3,35-3,26 (м, 4H), 3,24-3,12 (м, 1H), 3,08 (дд, J=8,8, 3,7 Гц, 1H), 2,83-2,72 (м, 1H), 2,65-2,55 (м, 1H), 2,18 (дд, J=11,2, 8,2 Гц, 1H), 1,98-1,72

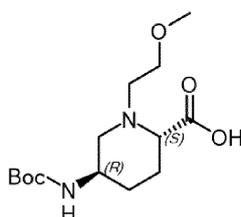
(м, 3H), 1,39-1,20 (м, 4H); M/Z: 337[M+H]⁺, ESI⁺, RT=0,86(S1).

Стадия 22.b: этил-(2S,5R)-5-[[третбутоксикарбонил]амино]-1-(2-метоксиэтил)пиперидин-2-карбоксилат



Раствор этил-(2S,5R)-5-[[бензилокси]амино]-1-(2-метоксиэтил)пиперидин-2-карбоксилата (чистота 90%, 423 мг, 1,13 ммоль), Boc₂O (321 мг, 1,47 ммоль) и 10% Pd/C (120 мг, 0,113 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали в атмосфере H₂ при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита, промывая EtOAc, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 50%, 627 мг, 0,949 ммоль, выход 84%) в виде бесцветного масла; M/Z: 331[M+H]⁺, ESI⁺, RT=0,78 (S1).

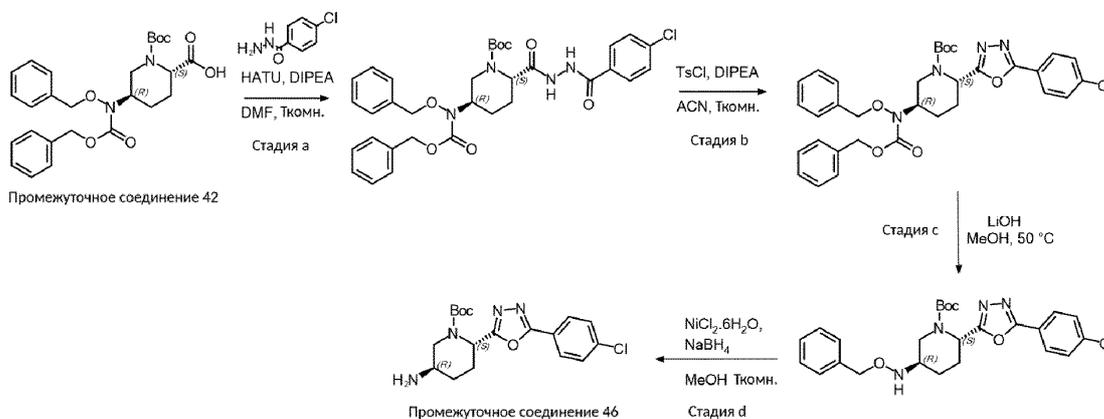
Промежуточное соединение 45 (стадия 22.c): (2S,5R)-5-[[третбутоксикарбонил]амино]-1-(2-метоксиэтил)пиперидин-2-карбоновая кислота



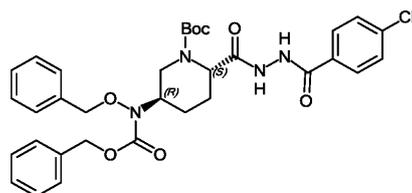
Промежуточное соединение 45

Раствор этил-(2S,5R)-5-[[третбутоксикарбонил]амино]-1-(2-метоксиэтил)пиперидин-2-карбоксилата (чистота 50%, 627 мг, 0,949 ммоль) в THF (10 мл) обрабатывали раствором LiOH·H₂O (408 мг, 9,48 ммоль) в H₂O (10 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч. По каплям добавляли 1M водный раствор HCl в H₂O (7,6 мл, 7,59 ммоль), органический растворитель экстрагировали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (286 мг, 0,95 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества; M/Z: 303[M+H]⁺, ESI⁺, RT=0,79 (S1).

Схема для пути синтеза 23



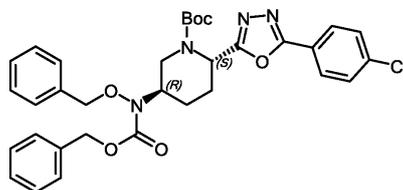
Стадия 23.a: третбутил-(2S,5R)-5-[[бензилокси]((бензилокси)карбонил)амино]-2-[[4-хлорфенил]формогидразидо]карбонил]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору (2S,5R)-5-[[бензилокси]((бензилокси)карбонил)амино]-1-[[третбутоксикарбонил]пиперидин-2-карбоновой кислоты (чистота 77%, 1,0 г, 1,59 ммоль, промежуточное соединение 42) в безводном DMF (10 мл) при 0°C добавляли HATU (725 мг, 1,91 ммоль), затем DIPEA (0,56 мл, 3,18 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли 4-хлорбензогидразид (271 мг, 1,59 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (80 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и полученную су-

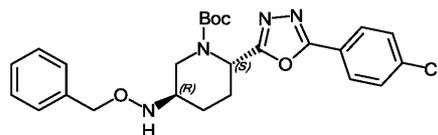
пензию фильтровали под вакуумом, промывая H₂O (50 мл). Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-80% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 91%, 640 мг, 0,91 ммоль, выход 57%) в виде белого твердого вещества; M/Z: 537, 539[M+H]⁺, ESI⁺, RT=1,33 (S1).

Стадия 23.b: третбутил-(2S,5R)-5-[(бензилокси)[(бензилокси)карбонил]амино]-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



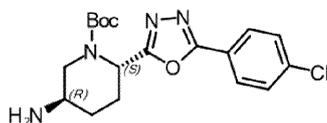
К раствору третбутил-(2S,5R)-5-[(бензилокси)[(бензилокси)карбонил]амино]-2-[(4-хлорфенил)формогидразидо]карбонил}пиперидин-1-карбоксилата (чистота 91%, 640 мг, 0,91 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли DIPEA (0,12 мл, 0,669 ммоль) и TsCl (191 мг, 1,0 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Добавляли 15%-ный водн. раствор NH₄OH (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали DCM (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-80% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (560 мг, 0,877 ммоль, выход 96%) в виде белой смолы; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,02-7,90 (м, 2H), 7,54-7,47 (м, 2H), 7,47-7,31 (м, 9H), 7,27-7,19 (м, 1H), 5,52 (с, 1H), 5,35-5,20 (м, 2H), 4,99-4,88 (м, 2H), 4,32-4,22 (м, 2H), 3,54-3,45 (м, 1H), 2,58-2,43 (м, 1H), 2,23- 2,11 (м, 1H), 2,09-2,01 (м, 2H), 1,41 (с, 9H); M/Z: 641, 643[M+Na]⁺, ESI⁺, RT=1,53(S1).

Стадия 23.c: третбутил-(2S,5R)-5-[(бензилокси)амино]-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору третбутил(2S,5R)-5-[(бензилокси)[(бензилокси)карбонил]амино]-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (480 мг, 0,752 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 2M водный раствор LiOH (10 мл, 20,0 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем смесь нагревали до 50°C в течение 3 ч, прежде чем оставить перемешиваться при комнатной температуре в течение 110 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, растворяли в H₂O (20 мл) и подкисляли до pH 9, используя водный раствор 1M HCl. Раствор экстрагировали EtOAc (2×30 мл) и объединенные органические экстракты промывали рассолом (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 92%, 195 мг, 0,370 ммоль, выход 49%); ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,00-7,88 (м, 2H), 7,53- 7,41 (м, 2H), 7,39-7,23 (м, 5H), 4,81-4,61 (м, 2H), 4,41 (д, J=72,2 Гц, 2H), 3,14 (д, J=65,3 Гц, 2H), 2,73 (с, 1H), 2,51-2,40 (м, 1H), 2,23- 2,08 (м, 1H), 1,93-1,66 (м, 2H), 1,55-1,44 (м, 9H); M/Z: 485, 487[M+H]⁺, ESI⁺, RT=1,39 (S1).

Промежуточное соединение 46 (стадия 23.d): третбутил-(2S,5R)-5-амино-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 46

К раствору третбутил-(2S,5R)-5-[(бензилокси)амино]-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (92% чистота, 160 мг, 0,304 ммоль) в MeOH (20 мл) при -10°C добавляли NiCl₂ 6H₂O (291 мг, 1,21 ммоль), а затем NaBH₄ (344 мг, 9,11 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 5) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 0,132 ммоль, выход 43%) в виде бесцветной смолы; M/Z: 379, 381[M+H]⁺, ESI⁺, RT=0,97(S1).

Промежуточное соединение в табл. 8 было синтезировано в соответствии с общим путем синтеза 23, как показано на примере промежуточного соединения 46, с использованием соответствующего исходного материала.

Таблица 8

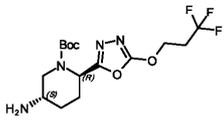
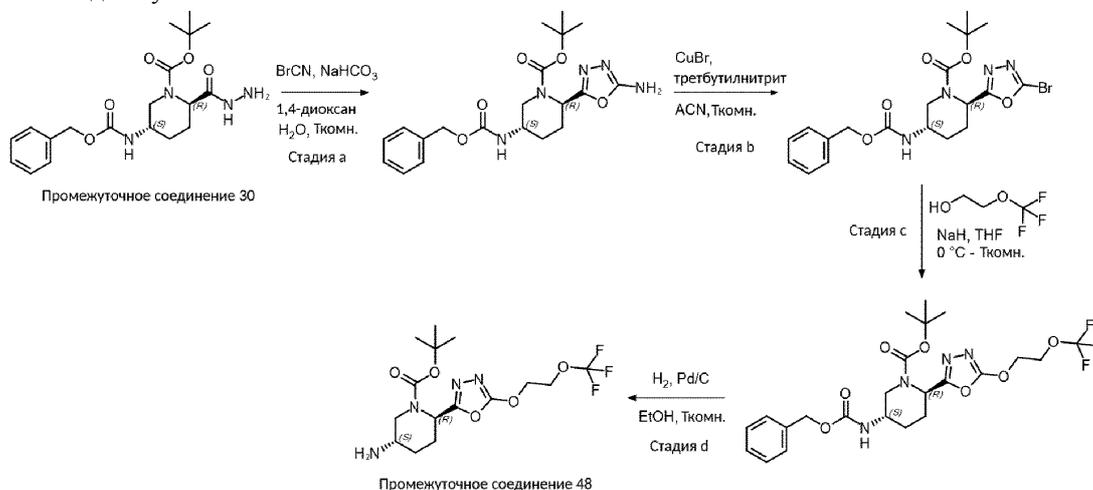
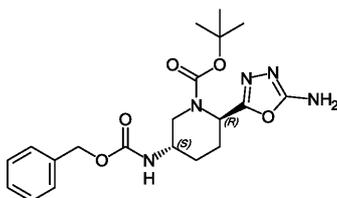
Промежуточное соединение	Структура	Название	Исходный материал	Данные ЖХ-МС	¹ H ЯМР
47		третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат	(2R,5S)-5-[[бензилокси]карбонил]амино-1-[[третбутокси]карбонил]пиперидин-2-карбоновая кислота (промежуточное соединение 44) и (3,3,3-трифторпропокси)карбогидразид (промежуточное соединение 38)		¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 5,91 - 5,32 (м, 3H), 4,68 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 4,42 - 4,18 (м, 1H), 3,65 - 3,49 (м, 1H), 3,27 - 2,98 (м, 1H), 2,70 (квт, J = 10,2, 6,2 Гц, 2H), 2,51 - 2,34 (м, 1H), 2,19 - 2,07 (м, 2H), 2,06 - 1,92 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

Схема для пути синтеза 24

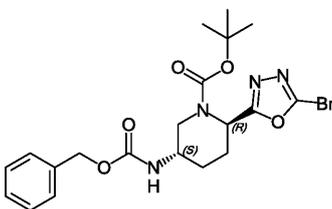


Стадия 24.a: третбутил-(2R,5S)-2-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}пиперидин-1-карбоксилат



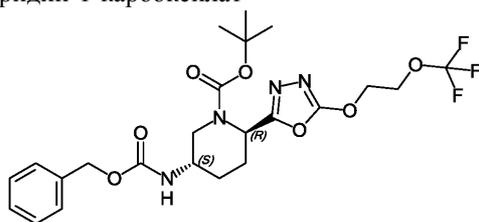
К раствору третбутил-(2R,5S)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}-2-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата (чистота 79%, 10,2 г, 20,5 ммоль, промежуточное соединение 30) в 1,4-диоксане (70 мл) добавляли раствор NaHCO₃ (2,58 г, 30,8 ммоль) в H₂O (20 мл), а затем BrCN (2,17 г, 20,5 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O и полученный осадок отфильтровывали под вакуумом, промывая H₂O, с получением указанного в заголовке соединения с количественным выходом (чистота 84%, 11,02 г, 22,2 ммоль) в виде грязно-белого порошка; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,51-7,42 (м, 1H), 7,41-7,27 (м, 5H), 7,05-6,95 (м, 2H), 5,30 (с, 1H), 5,09-4,97 (м, 2H), 4,11-3,98 (м, 1H), 2,86- 2,76 (м, 1H), 2,29-2,14 (м, 1H), 1,95-1,79 (м, 2H), 1,65-1,53 (м, 1H), 1,44-1,30 (м, 10H); M/Z: 318[M-Вос+H]⁺, ESI⁺, RT=0,86(S2).

Стадия 24.b: третбутил-(2R,5S)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



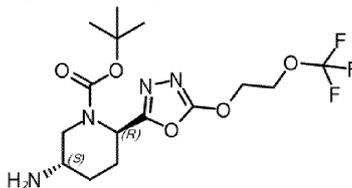
К раствору третбутил-(2R,5S)-2-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}пиперидин-1-карбоксилата (чистота 84%, 11,02 г, 22,2 ммоль) и CuBr (3 экв., 9,54 г, 66,5 ммоль) в безводном ACN (400 мл) добавляли третбутилнитрит (90%, 17,6 мл, 133,0 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавляли дополнительные порции CuBr (1,5 экв., 4,77 г, 33,3 ммоль) и третбутилнитрита (90%, 8,79 мл, 66,5 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (250 мл) и промывали сегнетовой солью (2×200 мл) и H₂O (3×200 мл). Органические экстракты сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (2,02 г, 4,03 ммоль, выход 18%) в виде твердого вещества бежевого цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,52 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,41-7,28 (м, 5H), 5,57-5,41 (м, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,08-3,91 (м, 1H), 3,65-3,53 (м, 1H), 2,96-2,84 (м, 1H), 2,33-2,23 (м, 1H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,88-1,72 (м, 1H), 1,65-1,57 (м, 1H), 1,38 (с, 9H); M/Z: 383[M-Вос+H]⁺, ESI⁺, RT=1,09 (S2).

Стадия 24.с: третбутил-(2R,5S)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат



К раствору 2-(трифторметокси)этан-1-ола (13% в THF/толуол, 4,50 г, 4,43 ммоль) в безводном THF (15 мл) при 0°C добавляли NaH (60%, 322 мг, 8,06 ммоль) и эту смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Добавляли третбутил-(2R,5S)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (2,02 г, 4,03 ммоль) в безводном THF (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 85%, 1,60 г, 2,56 ммоль, выход 64%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,50 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,43-7,26 (м, 5H), 5,46-5,29 (м, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,80-4,58 (м, 2H), 4,57-4,41 (м, 2H), 4,43-4,26 (м, 1H), 3,73-3,51 (м, 1H), 2,96-2,80 (м, 1H), 2,32-2,16 (м, 1H), 1,96-1,73 (м, 2H), 1,69-1,49 (м, 1H), 1,37 (с, 9H); M/Z: 531[M-Вос+H]⁺, ESI⁺, RT=3,83 (S4).

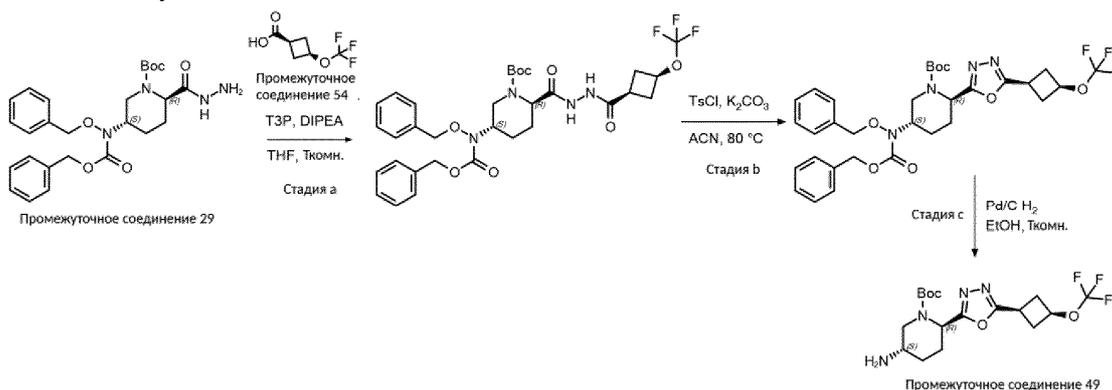
Промежуточное соединение 48 (стадия 24.d): третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат



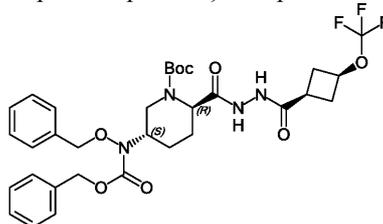
Промежуточное соединение 48

К раствору третбутил-(2R,5S)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ила}пиперидин-1-карбоксилата (чистота 85%, 1,60 г, 2,56 ммоль) в EtOH (45 мл) в атмосфере N₂ добавляли 10% Pd/C (3,27 г, 3,08 ммоль) и эту смесь перемешивали в атмосфере H₂ при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 49%, 843 мг, 1,04 ммоль, выход 41%) в виде светло-коричневого масла; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 5,39-5,26 (м, 1H), 4,76-4,64 (м, 2H), 4,54-4,42 (м, 2H), 4,43-4,25 (м, 1H), 3,74-3,60 (м, 1H), 3,20-2,91 (м, 3H), 2,30-2,09 (м, 1H), 1,93-1,78 (м, 1H), 1,75-1,59 (м, 1H), 1,53-1,25 (м, 11H); M/Z: 397[M+H]⁺, ESI⁺, RT=1,76 (S4).

Схема для пути синтеза 25

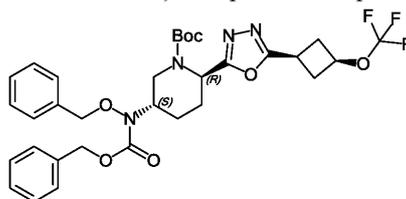


Стадия 25.а: третбутил-(2R,5S)-5-[(бензилокси)[(бензилокси)карбонил]амино]-2-{N'-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутанкарбонил]гидразинкарбонил} пиперидин-1-карбоксилат



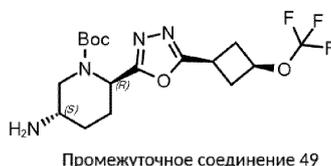
К раствору (1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутан-1-карбоновой кислоты (500 мг, 2,63 ммоль, промежуточное соединение 54) в THF (20 мл) добавляли DIPEA (1,4 мл, 7,90 ммоль), Т3Р (50% в EtOAc, 4,7 мл, 7,90 ммоль) и третбутил-(2R,5S)-5-[(бензилокси)[(бензилокси)карбонил]амино]-2-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат (чистота 60%, 2,30 г, 2,77 ммоль, промежуточное соединение 29) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (1,60 г, 2,29 ммоль, выход 87%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,01-9,69 (м, 2H), 7,49-7,21 (м, 10H), 5,21 (с, 2H), 4,92-4,74 (м, 3H), 4,52-4,17 (м, 2H), 4,01-3,70 (м, 2H), 2,76-2,68 (м, 1H), 2,29-1,99 (м, 2H), 1,93-1,47 (м, 4H), 1,42-1,34 (м, 2H), 1,30 (с, 9H); M/Z: 687[M+Na]⁺, ESI⁺, RT=1,21 (S2).

Стадия 25.б: третбутил-(2R,5S)-5-[(бензилокси)[(бензилокси)карбонил]амино]-2-{5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат



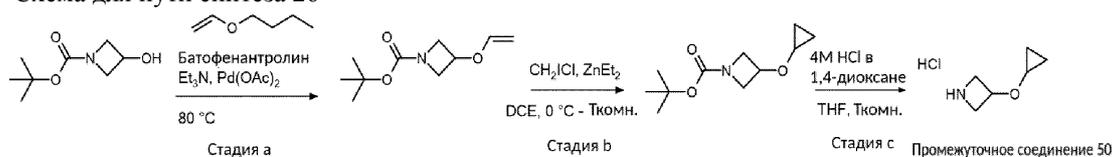
Суспензию третбутил-(2R,5S)-5-[(бензилокси)[(бензилокси)карбонил]амино]-2-{N'-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутанкарбонил]гидразинкарбонил} пиперидин-1-карбоксилата (1,6 г, 2,29 ммоль), K₂CO₃ (2,0 г, 14,4 ммоль) и TsCl (1,40 г, 7,22 ммоль) в ACN (18 мл) перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (100 мл) и H₂O (50 мл) и органический слой отделяли и промывали рассолом (30 мл). Органические экстракты сушили над MgSO₄, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 92%, 1,05 г, 1,49 ммоль, выход 62%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,48-7,27 (м, 10H), 5,36-5,27 (м, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,96-4,83 (м, 3H), 4,19-4,09 (м, 1H), 4,01-3,93 (м, 1H), 3,51-3,40 (м, 1H), 2,91-2,79 (м, 2H), 2,31-2,21 (м, 1H), 2,07-1,96 (м, 2H), 1,96-1,87 (м, 2H), 1,41 (с, 2H), 1,28 (д, J=5,8 Гц, 9H); M/Z: 547[M+Boc+H]⁺, ESI⁺, RT=1,27 (S2).

Промежуточное соединение 49 (стадия 25.с): третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-{5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат

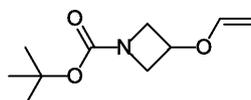


К раствору третбутил-(2R,5S)-5-[(бензилокси)карбонил]амино-2-{5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилата (0,93 г, 1,43 ммоль) в безводном EtOH (30 мл) добавляли 10% Pd/C (0,15 г, 0,144 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ в течение 24 ч. Добавляли дополнительную порцию 10% Pd/C (0,15 г, 0,144 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ в течение 24 ч. Добавляли еще одну порцию 10% Pd/C (0,15 г, 0,144 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ в течение 24 ч. Реакционную смесь нагревали до 40°C и фильтровали через слой целита, обильно промывая EtOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (321 мг, 0,774 ммоль, выход 54%) в виде бледно-желтого масла; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 5,39 (с, 1H), 4,90 (п, J=7,5 Гц, 1H), 3,69 (д, J=13,1 Гц, 1H), 3,52-3,36 (м, 2H), 3,06-2,92 (м, 2H), 2,92-2,76 (м, 2H), 2,32-2,13 (м, 2H), 1,96-1,85 (м, 1H), 1,80-1,59 (м, 1H), 1,49 (д, J=13,6 Гц, 1H), 1,41 (с, 9H); M/Z: 407[M+H]⁺, ESI⁺, RT=0,71-0,76 (S2).

Схема для пути синтеза 26

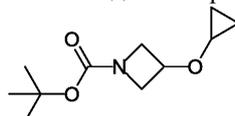


Стадия 26.a: третбутил-3-(этилиокси)азетидин-1-карбоксилат



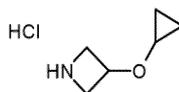
Смесь третбутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (5,0 г, 28,9 ммоль), 1-(этилиокси)бутана (56 мл, 0,433 моль), батофенантролина (480 мг, 1,44 ммоль), Pd(OAc)₂ (981 мг, 1,44 ммоль) и Et₃N (1,7 мл, 12,1 ммоль) с разделением по четырем нагнетательным трубкам дегазировали с использованием N₂ в течение 5 мин, прежде чем герметично закрывали и нагревали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой из целита, промывая EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (0-25% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 93%, 3,60 г, 16,8 ммоль, выход 58%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 6,37 (дд, J=14,5, 6,9 Гц, 1H), 4,58 (тт, J=6,5, 4,2 Гц, 1H), 4,17 (ддд, J=9,7, 6,5, 1,0 Гц, 2H), 4,08 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 1H), 3,96 (дд, J=14,5, 2,5 Гц, 1H), 3,90 (ддд, J=9,8, 4,2, 0,9 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H); M/Z: масс ионов не наблюдается [M+H]⁺, ESI⁺, RT=0,94 (S2).

Стадия 26.b: третбутил-3-циклопроксиазетидин-1-карбоксилат



К раствору третбутил-3-(этилиокси)азетидин-1-карбоксилата (чистота 93%, 3,60 г, 16,8 ммоль) и хлор(йод)метана (9,48 г, 53,8 ммоль) в DCE (14 мл) при -5°C по каплям в течение 60 мин добавляли раствор 0,9M диэтилцинк в гексанах (30 мл, 26,9 ммоль), в то же время поддерживая внутреннюю температуру от 0 до -5°C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили, используя насыщенный водный раствор NH₄Cl (5 мл), а затем раствор NH₄OH (5 мл). Раствор экстрагировали простым метилтретбутиловым эфиром (3×20 мл), а объединенные органические экстракты промывали рассолом (25 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-25% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (1,05 г, 4,92 ммоль, выход 29%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 4,25 (тт, J=6,6, 4,5 Гц, 1H), 4,02 (ддд, J=9,4, 6,6, 0,9 Гц, 2H), 3,82-3,72 (м, 2H), 3,17 (тт, J=6,1, 3,0 Гц, 1H), 1,36 (с, 9H), 0,53 (дкв, J=5,0, 3,4, 2,6 Гц, 2H), 0,45-0,37 (м, 2H).

Промежуточное соединение 50 (стадия 26.c): гидрохлорид 3-циклопроксиазетидина

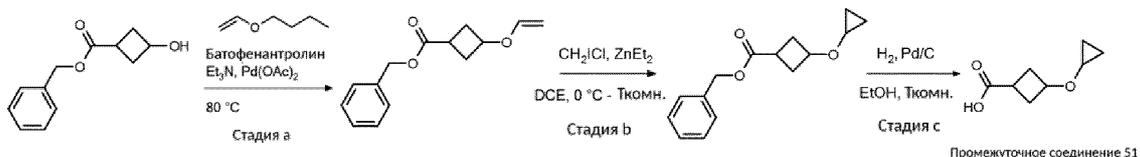


Промежуточное соединение 50

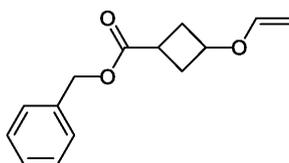
К раствору третбутил-3-циклопроксиазетидин-1-карбоксилата (1,05 г, 4,92 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C по каплям добавляли 4M HCl в 1,4-диоксане (4,9 мл, 19,7 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и подвергли азеотропной перегонке с использованием 2-пропанола с получением указанного в заголовке соединения

(чистота 75%, 0,75 г, 3,73 ммоль, выход 76%) в виде бежевого порошка; ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 4,62-4,52 (м, 1H), 4,35-4,27 (м, 2H), 4,04-3,97 (м, 2H), 3,40 (тт, $J=6,0, 3,0$ Гц, 1H), 0,64-0,59 (м, 2H), 0,56-0,50 (м, 2H).

Схема для пути синтеза 27

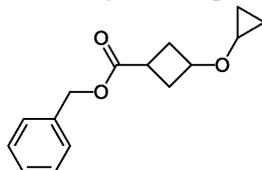


Стадия 27.a: бензил-3-(этелилокси)циклобутан-1-карбоксилат



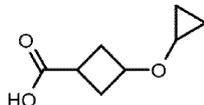
Смесь бензил-3-гидроксициклобутан-1-карбоксилата (5,0 г, 24,2 ммоль), 1-(этелилокси)бутана (47 мл, 0,364 моль), батофенантролина (403 мг, 1,21 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (824 мг, 1,21 ммоль) и Et_3N (1,4 мл, 10,2 ммоль) перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, промывая EtOAc (100 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 80%, 4,64 г, 16,0 ммоль, выход 66%) в виде желтого масла; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,47-7,27 (м, 5H), 6,37 (дд, $J=14,4, 6,9$ Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,40-4,27 (м, 1H), 4,12 (дд, $J=14,4, 1,8$ Гц, 1H), 4,00 (дд, $J=6,8, 1,8$ Гц, 1H), 2,92-2,79 (м, 1H), 2,67-2,56 (м, 2H), 2,17-2,04 (м, 2H); M/Z : 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI^+ , $\text{RT}=1,01$ (S2).

Стадия 27.b: бензил-3-циклопропоксициклобутан-1-карбоксилат



К раствору бензил-3-(этелилокси)циклобутан-1-карбоксилата (чистота 80%, 4,64 г, 16,0 ммоль) в DCE (40 мл) при 0°C добавляли хлор(йод)метан (3,7 мл, 51,1 ммоль), а затем по каплям добавляли $0,9\text{M ZnEt}_2$ в гексане (28 мл, 25,6 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл), а затем раствором NH_4OH (30 мл). Водный раствор экстрагировали EtOAc (3×100 мл) и объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 90%, 1,55 г, 5,66 ммоль, выход 35%) в виде бесцветного масла; ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,40-7,31 (м, 5H), 5,09 (с, 2H), 4,00-3,91 (м, 1H), 3,23-3,16 (м, 1H), 2,82-2,71 (м, 1H), 2,48-2,44 (м, 2H), 2,08-1,94 (м, 2H), 0,48-0,40 (м, 2H), 0,43-0,35 (м, 2H); M/Z : 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI^+ , $\text{RT}=1,00$ (S2).

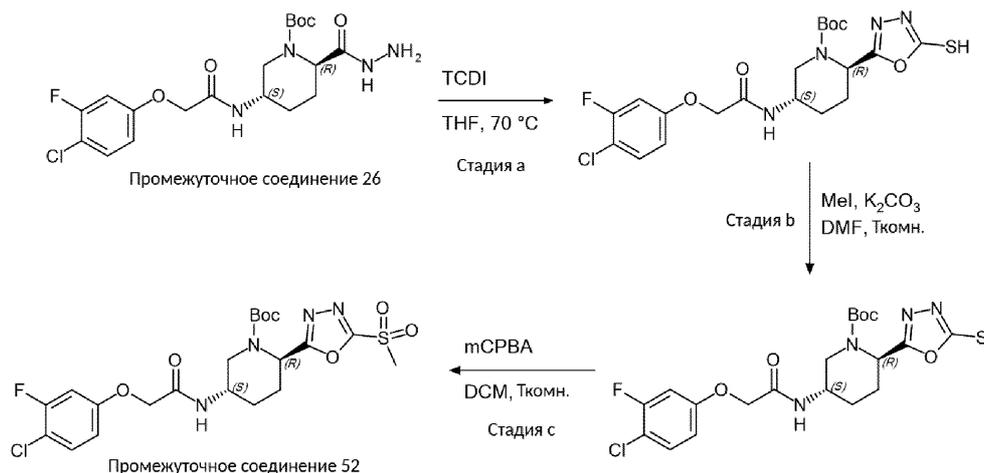
Промежуточное соединение 51 (стадия 27.c): 3-циклопропоксициклобутан-1-карбоновая кислота



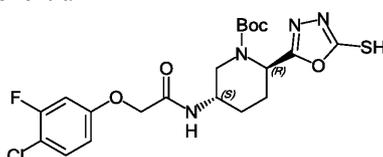
Промежуточное соединение 51

К раствору бензил-3-циклопропоксициклобутан-1-карбоксилата (чистота 90%, 1,55 г, 5,66 ммоль) в безводном EtOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (606 мг, 0,570 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывая EtOAc (50 мл), и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 90%, 981 мг, 5,65 ммоль) с количественным выходом в виде бесцветного масла; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,88 (с, 1H), 4,14-3,97 (м, 1H), 3,97-3,88 (м, 1H), 3,21-3,17 (м, 1H), 2,43- 2,38 (м, 2H), 1,99-1,88 (м, 2H), 0,48-0,35 (м, 4H); M/Z : 157 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI^+ , $\text{RT}=0,64$ (S2).

Схема для пути синтеза 28

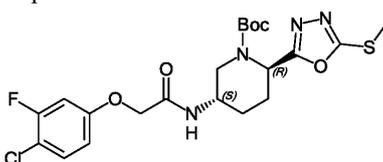


Стадия 28.а: третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-(5-сульфанил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,674 ммоль, промежуточное соединение 26) в безводном THF (15 мл) добавляли TCDI (144 мг, 0,809 ммоль) и эту смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 85%, 360 мг, 0,628 ммоль, выход 93%) в виде бежевого порошка; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,48 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,18 (с, 2H), 7,05 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 3,89 (с, 2H), 2,97 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,15 (дд, J=11,6, 6,6 Гц, 1H), 1,94 (д, J=13,9 Гц, 1H), 1,78 (т, J=13,5 Гц, 1H), 1,62 (д, J=12,4 Гц, 1H), 1,39 (с, 9H); M/Z: 485, 487[M-H]⁻, ESI⁻, RT=0,98 (S2).

Стадия 28.б: третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[5-(метилсульфанил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



MeI (0,43 мл, 6,98 ммоль) по каплям добавляли к суспензии третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-(5-сульфанил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (чистота 85%, 2,0 г, 3,49 ммоль), K₂CO₃ (965 мг, 6,98 ммоль) и DMF (15 мл) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли 1M водным раствором NaOH (10 мл) и экстрагировали DCM (2×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г, 3,41 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,48 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,90-6,72 (м, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,69-4,52 (м, 2H), 3,91 (д, J=12,7 Гц, 2H), 2,97 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,33-2,16 (м, 1H), 2,02 (д, J=19,2 Гц, 1H), 1,88-1,69 (м, 1H), 1,65 (д, J=13,0 Гц, 1H), 1,39 (с, 9H); M/Z: 401, 403[M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT=1,02 (S2).

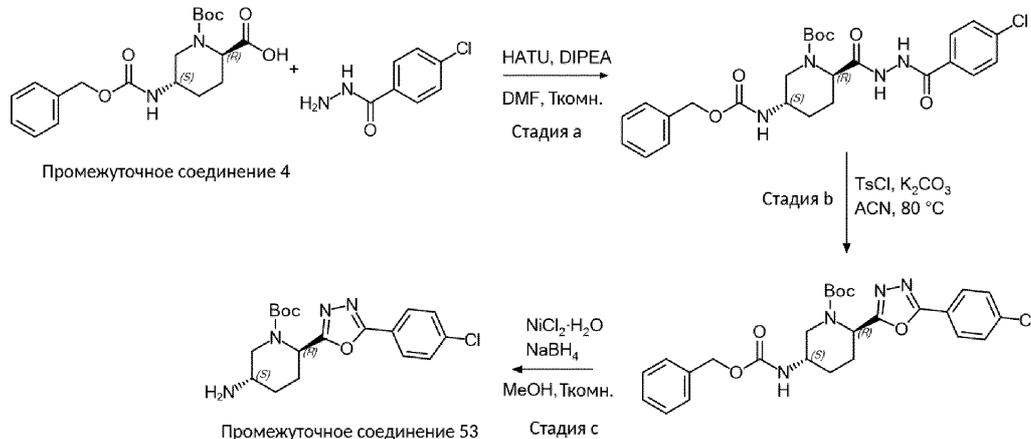
Промежуточное соединение 52 (стадия 28.с): третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-(5-метансульфонил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



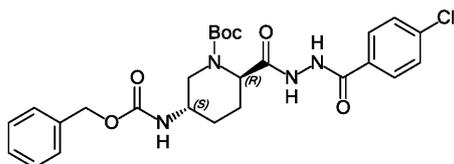
Раствор третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[5-(метилсульфанил)-1,3,4-

оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1,80 г, 3,41 ммоль) и *m*-CPBA (чистота 60%, 2,95 г, 10,2 ммоль) в DCM (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и насыщенным раствором Na_2SO_3 и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Органический слой отделяли с помощью разделителя фаз и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-40% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 89%, 1,07 г, 1,79 ммоль, выход 52%) в виде светло-коричневого твердого вещества; M/Z : 433, 435[M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT=0,99 (S2).

Схема для пути синтеза 29

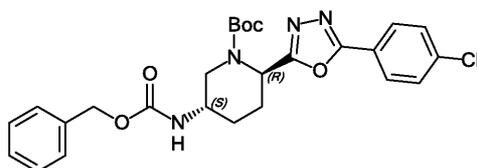


Стадия 29.а: третбутил-(2R,5S)-5-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-2-[N'-(4-хлорбензоил)гидразинкарбонил]пиперидин-1-карбоксилат



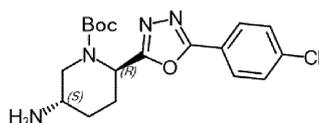
К раствору (2R,5S)-5-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-1-[(третбутокси)карбонил]пиперидин-2-карбоновой кислоты (чистота 94%, 2,21 г, 5,93 ммоль, промежуточное соединение 4), DIPEA (2,1 мл, 11,9 ммоль) и 4-хлорбензогидразида (1,11 г, 6,52 ммоль) в безводном DMF (20 мл) добавляли HATU (2,71 г, 7,11 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 76%, 1,61 г, 2,43 ммоль, выход 41%) в виде желтого масла; M/Z : 403, 405[M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT=0,98 (S2).

Стадия 29.б: третбутил-(2R,5S)-5-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Смесь третбутил-(2R,5S)-5-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-2-[N'-(4-хлорбензоил)гидразинкарбонил]пиперидин-1-карбоксилата (76%, 1,61 г, 2,43 ммоль), K_2CO_3 (2,02 г, 14,6 ммоль) и TsCl (1,39 г, 7,30 ммоль) в ACN (12 мл) перемешивали при 80 °C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H_2O (10 мл) и рассолом (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 85%, 410 мг, 0,719 ммоль, выход 30%) в виде бежевой смолы; M/Z : 485, 487[M+H]⁺, ESI⁺, RT=1,71 (S1).

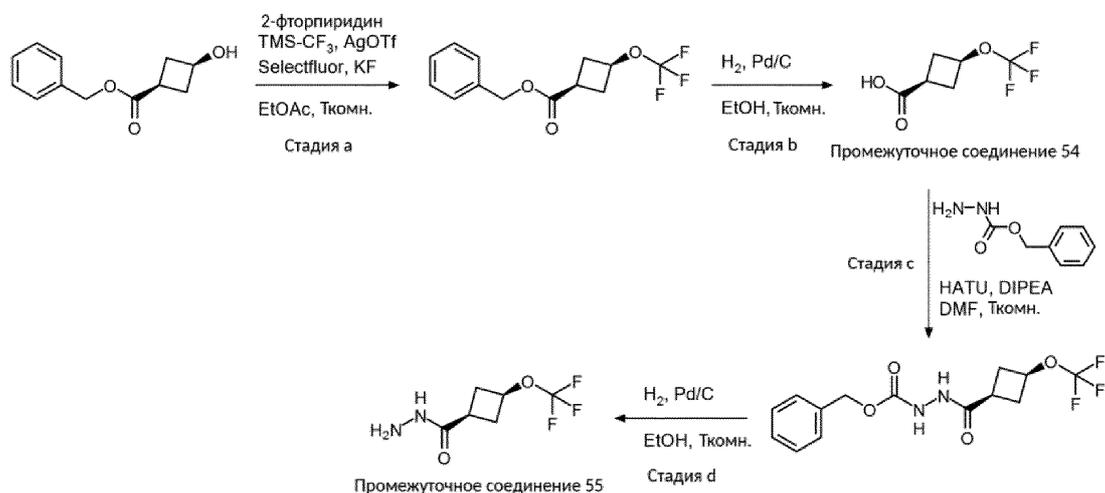
Промежуточное соединение 53 (стадия 29.с): третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



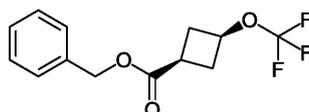
Промежуточное соединение 53

К раствору третбутил-(2R,5S)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (410 мг, 0,845 ммоль) в MeOH (40 мл) при 0°C добавляли NiCl₂·H₂O (811 мг, 3,38 ммоль), затем NaBH₄ (959 мг, 25,36 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, растворяли в H₂O и EtOAc, и полученную суспензию фильтровали через целит. Фазы разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 7) с получением указанного в заголовке соединения (142 мг, 0,375 ммоль, выход 44%); ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,40 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,65 (с, 1H), 4,31 (д, J=13,4 Гц, 1H), 3,61 (с, 1H), 3,24 (с, 1H), 2,45 (с, 1H), 2,25 (д, J=13,3 Гц, 1H), 2,08 (с, 2H), 1,45 (с, 9H); M/Z: 379, 381[M+H]⁺, ES1⁺, RT=0,73 (S2).

Схема для пути синтеза 30

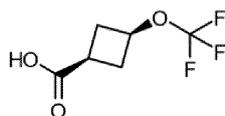


Стадия 30.a: бензил-(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутан-1-карбоксилат



2-Фторпиридин (15 мл, 0,180 моль) и TMS-CF₃ (27 мл, 0,180 моль) последовательно добавляли по каплям к раствору бензил-(1s,3s)-3-гидроксициклобутан-1-карбоксилата (12,4 г, 59,9 ммоль), AgOTf (46,3 г, 0,180 моль), Selectfluor (31,8 г, 89,8 ммоль) и KF (13,9 г, 0,240 моль) в EtOAc (500 мл) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 20 ч в колбе, закрытой фольгой. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывая EtOAc (100 мл), и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (5-30% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (7,47 г, 27,2 ммоль, выход 45%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,43-7,29 (м, 5H), 5,14 (с, 2H), 4,57 (п, J=7,5 Гц, 1H), 2,82-2,69 (м, 1H), 2,64 (дтд, J=10,0, 7,3, 2,6 Гц, 2H), 2,53 (квд, J=9,8, 9,4, 2,0 Гц, 2H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ-59,56.

Промежуточное соединение 54 (стадия 30.b): (1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутан-1-карбоновая кислота

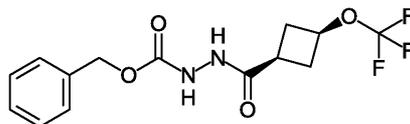


Промежуточное соединение 54

Суспензию бензил-(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутан-1-карбоксилата (7,85 г, 28,6 ммоль) и 5%Pd/C (3,05 г, 1,43 ммоль) в EtOH (250 мл) перемешивали в атмосфере H₂ при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (5,09 г, 27,6 ммоль, выход 97%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (400

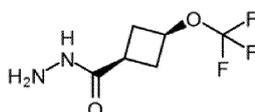
МГц, хлороформ-d) δ 4,60 (р, $J=7,5$ Гц, 1H), 2,89-2,61 (м, 4H), 2,61-2,37 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -59,62 (3F, с).

Стадия 30.с: ({[(бензилокси)карбонил]амино}амино)[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]метанон



К раствору (1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутан-1-карбоновой кислоты (1,00 г, 5,43 ммоль, промежуточное соединение 54) в безводном DMF (10 мл) при 0°C добавляли НАТУ (2,27 г, 5,97 ммоль), а затем DIPEA (1,9 мл, 10,9 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли бензилгидразинкарбоксилат (0,90 г, 5,43 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (15-100%EtOAc в гептане) давала указанное в заголовке соединения (1,03 г, 3,07 ммоль, выход 56%) в виде белого порошка; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,78 (с, 1H), 9,35-8,75 (м, 1H), 7,52-7,16 (м, 5H), 5,16-4,96 (м, 2H), 4,89-4,66 (м, 1H), 2,75-2,57 (м, 1H), 2,50 (с, 2H), 2,35-2,14 (м, 2H); M/Z: 333[M+H]⁺, ESI⁺, RT=0,88 (S2).

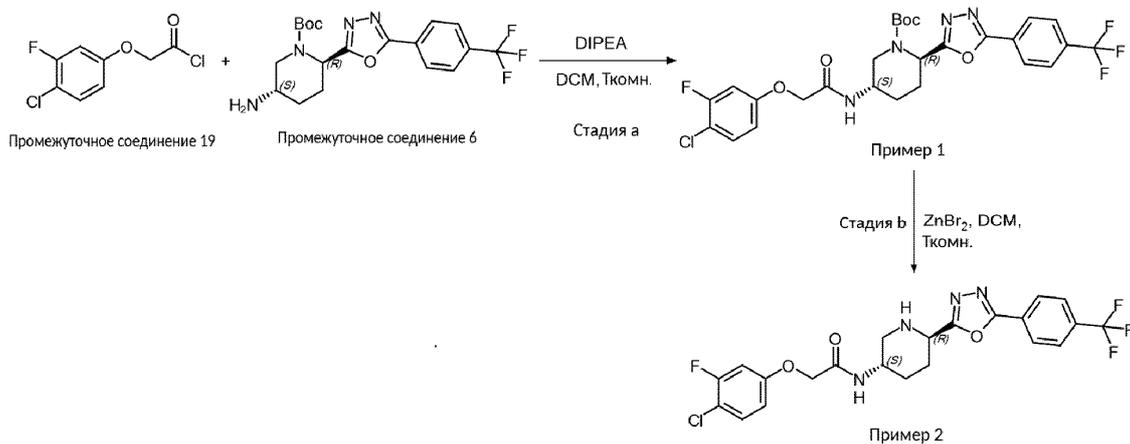
Промежуточное соединение 55 (стадия 30.d): (1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутан-1-карбогидразид



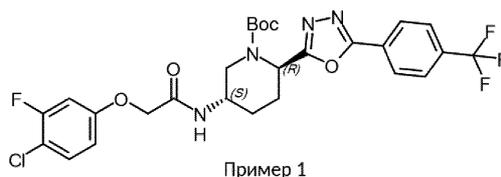
Промежуточное соединение 55

Смесь ({[(бензилокси)карбонил]амино}амино)[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]метанона (1,03 г, 3,07 ммоль) и 10% Pd/C (100 мг, 3,07 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,56 г, 2,68 ммоль, выход 87%) в виде твердого вещества серого цвета; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,08 (с, 1H), 4,82-4,66 (м, 1H), 4,30 (с, 2H), 2,60-2,51 (м, 1H), 2,48-2,38 (м, 2H), 2,33-2,21 (м, 2H); M/Z: 199[M+H]⁺, ESI⁺, RT=0,54 (S2).

Схема для пути синтеза 31



Пример 1 (стадия 31.a): третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиамидо]-2-[5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат

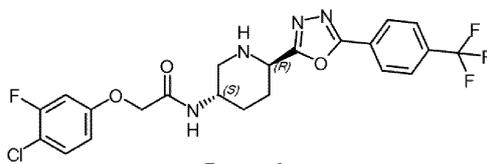


Пример 1

К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетилхлорида (чистота 90%, 70 мг, 0,282 ммоль, промежуточное соединение 19) в DCM (2 мл) добавляли третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-[5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (123 мг, 0,282 ммоль, промежуточное соединение 6) и DIPEA (0,099 мл, 0,565 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (5 мл) и экстрагировали DCM (3×5 мл). Объединенные

органические экстракты сушили над $MgSO_4$, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (17-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (78 мг, 0,130 ммоль, выход 46%) в виде коричневого порошка; M/Z: 499, 501[M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT=1,20 (S2).

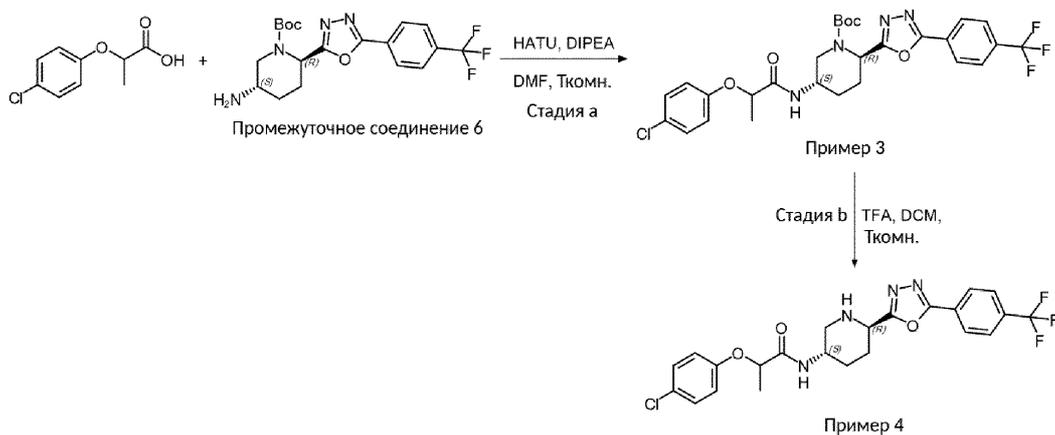
Пример 2 (стадия 31.b): 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамид



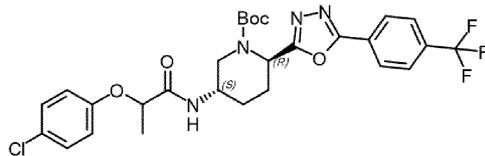
Пример 2

К раствору третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]-2-{5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилата (78 мг, 0,130 ммоль, пример 1) в DCM (2 мл) добавляли $ZnBr_2$ (88 мг, 0,391 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (3 мл) и экстрагировали DCM: IPA (80:20) (3×3 мл). Объединенные органические экстракты сушили с использованием разделителя фаз, концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 4) с получением указанного в заголовке соединения (8,0 мг, 0,0152 ммоль, выход 12%) в виде белого порошка; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,26-8,17 (м, 2H), 8,04-7,94 (м, 3H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,89-6,83 (м, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,05-3,98 (м, 1H), 3,81-3,69 (м, 1H), 3,07-2,96 (м, 2H), 2,15-2,06 (м, 1H), 1,99-1,91 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 1H), 1,63-1,51 (м, 1H); M/Z: 499, 501[M+H]⁺, ESI⁺, RT=2,47 (S4).

Схема для пути синтеза 32



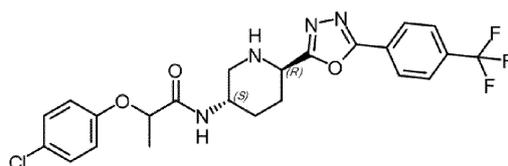
Пример 3 (стадия 32.a): третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлорфенокси)пропанамида]-2-{5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат



Пример 3

К раствору 2-(4-хлорфенокси)пропановой кислоты (69 мг, 0,343 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0,18 мл, 1,03 ммоль) и HATU (143 мг, 0,377 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-{5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (141 мг, 0,343 ммоль, промежуточное соединение 6) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (12-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 90%, 123 мг, 0,186 ммоль, выход 54%) в виде прозрачного масла; M/Z: 495, 497[M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT=1,22 (S2).

Пример 4 (стадия 32.b): 2-(4-хлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]пропанамида



Пример 4

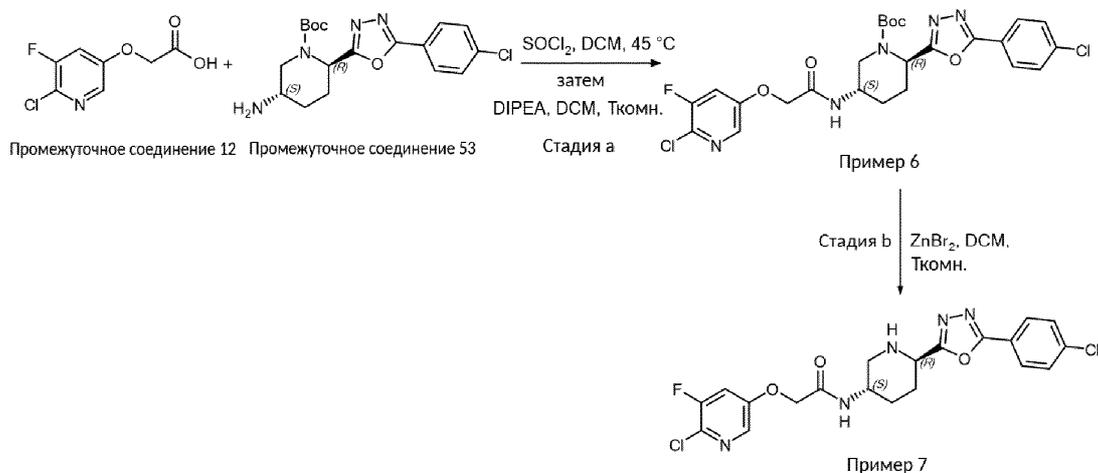
К раствору третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлорфенокси)пропанамидо]-2-{5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилата (107 мг, 0,181 ммоль, пример 3) в DCM (2 мл) добавляли TFA (70 мкл, 0,947 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, растворяли в насыщенном водном растворе NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, концентрировали в вакууме и растирали с использованием DMSO: MeCN: H₂O (60:30:10), промывая MeCN (1 мл), с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, 0,0383 ммоль, выход 21%) в виде белого порошка; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,25-8,19 (м, 2H), 8,03- 7,94 (м, 3H), 7,36-7,30 (м, 2H), 6,96-6,89 (м, 2H), 4,72-4,64 (м, 1H), 4,02-3,95 (м, 1H), 3,74-3,63 (м, 1H), 3,03- 2,91 (м, 2H), 2,13-2,00 (м, 1H), 1,96-1,82 (м, 1H), 1,82-1,69 (м, 1H), 1,60-1,46 (м, 1H), 1,43 (д, J=6,6 Гц, 3H); M/Z: 495, 497[M+H]⁺, ESI⁺, RT=2,47 (S4).

Соединение из примера в табл. 9 было синтезировано в соответствии с синтетическими стадиями общего пути синтеза 32, как показано в примере 4, с использованием соответствующих промежуточных соединений.

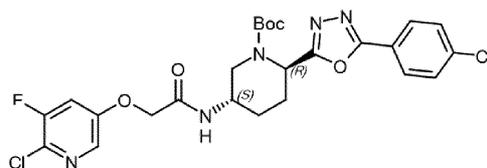
Таблица 9

Пр.	Структура	Название	Промежуточные соединения	Данные ЖХ-МС	¹ H ЯМР
5		N-[(3R,6S)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]-2-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид	третбутил-(2S,5R)-5-амино-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 46) и 2-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутокси]уксусная кислота (описана в международной заявке WO 2019032743 A1)	M/Z: 475, 477 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,32 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,08-7,98 (м, 2H), 7,72-7,66 (м, 2H), 7,62 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,51-4,41 (м, 1H), 4,26 - 4,20 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,75 - 3,66 (м, 1H), 3,08 (с, 1H), 2,86 - 2,79 (м, 1H), 2,78 - 2,69 (м, 2H), 2,66 - 2,61 (м, 1H), 2,17 - 2,12 (м, 1H), 2,12 - 2,01 (м, 2H), 1,94 - 1,84 (м, 1H), 1,77 - 1,69 (м, 2H).

Схема для пути синтеза 33



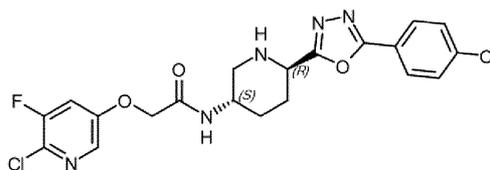
Пример 6 (стадия 33.а): третбутил-(2R,5S)-5-{2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]ацетида}-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Пример 6

К суспензии 2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]уксусной кислоты (50 мг, 0,243 ммоль, промежуточное соединение 12) в DCM (5 мл) добавляли тионилхлорид (0,10 мл, 1,37 ммоль) и эту смесь перемешивали при 45°C в течение 4 ч, а затем при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и подвергали азетропной перегонке с использованием гептана. Полученный остаток растворяли в DCM (5 мл) и добавляли к раствору третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (71 мг, 0,187 ммоль, промежуточное соединение 53) и DIPEA (0,16 мл, 0,937 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (10 мл). Водный раствор экстрагировали DCM (2×20 мл), а объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc в гептане) давала указанное в заголовке соединение (27 мг, 0,0467 ммоль, выход 25%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,00 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,14 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 4,60-4,48 (м, 2H), 4,24-4,08 (м, 2H), 2,30 (д, J=13,0 Гц, 1H), 2,14-1,95 (м, 2H), 1,66 (с, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,28-1,22 (м, 2H); M/Z: 588, 590, 592[M+Na]⁺, ESI⁺, RT=1,09 (S2).

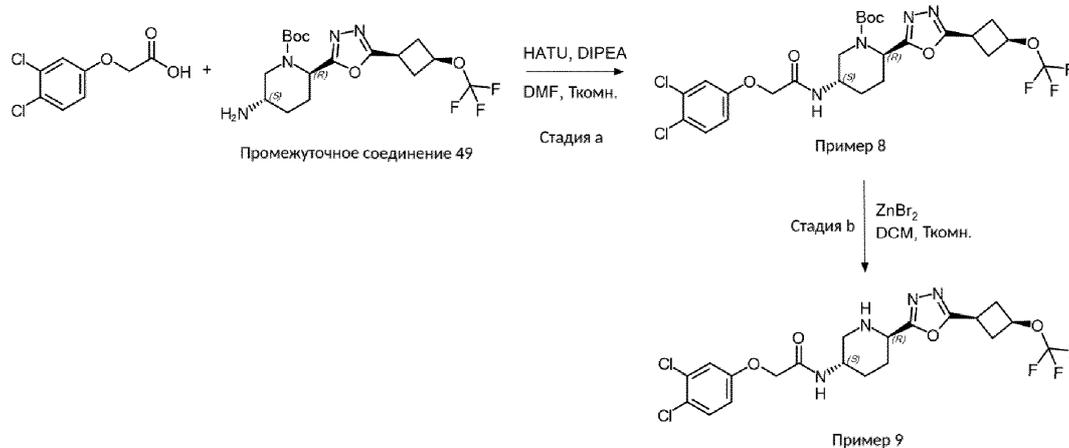
Пример 7 (стадия 33.b): 2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]-N-[(3S,6R)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид



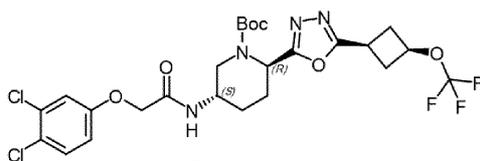
Пример 7

К раствору третбутил-(2R,5S)-5-{2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]ацетидамо}-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (48 мг, 0,0830 ммоль, пример 6) в DCM (2 мл) добавляли ZnBr₂ (56 мг, 0,249 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали под вакуумом, промывая DCM, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 1) с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 0,0211 ммоль, выход 25%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,20 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,75-7,68 (м, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,38 (с, 1H), 3,90 (с, 1H), 3,22 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,71 (т, J=11,1 Гц, 1H), 2,24 (д, J=11,1 Гц, 1H), 1,99 (д, J=10,3 Гц, 1H), 1,94-1,84 (м, 1H), 1,69-1,59 (м, 1H); M/Z: 466, 468, 470[M+H]⁺, ESI⁺, RT=2,01 (S4).

Схема для пути синтеза 34



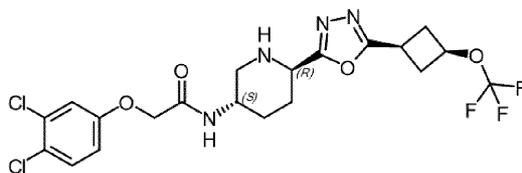
Пример 8 (стадия 34.a): третбутил-(2R,5S)-5-[2-(3,4-дихлорфенокси)ацетидамо]-2-{5-[(1S,3S)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат



Пример 8

К раствору 2-(3,4-дихлорфенокси)уксусной кислоты (104 мг, 0,472 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли НАТУ (180 мг, 0,472 ммоль) и DIPEA (0,21 мл, 1,18 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-{5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (160 мг, 0,394 ммоль, промежуточное соединение 49) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 52%, 105 мг, 0,0896 ммоль, выход 23%) в виде желтого масла; M/Z: 509, 511[M-^tButyl+H]⁺, ESI⁺, RT=1,17 (S2).

Пример 9 (стадия 34.b): 2-(3,4-дихлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамид



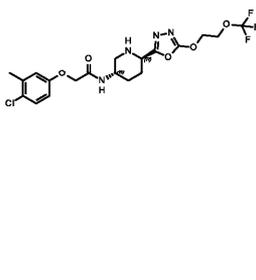
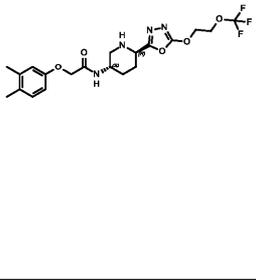
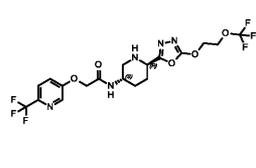
Пример 9

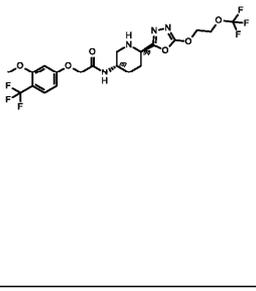
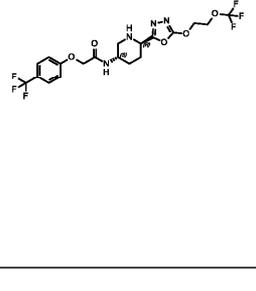
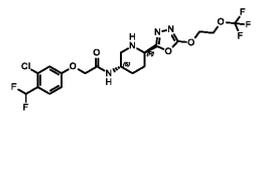
К раствору третбутил-(2R,5S)-5-[2-(3,4-дихлорфенокси)ацетида]-2-{5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилата (чистота 52%, 105 мг, 0,0896 ммоль, пример 8) в DCM (1 мл) добавляли ZnBr₂ (61 мг, 0,269 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали DCM/IPA (9: 1, 2×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 3) с получением указанного в заголовке соединения (6,7 мг, 0,0130 ммоль, выход 15%) в виде белого порошка; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,99 (дд, J= 8,9, 2,9 Гц, 1H), 4,98-4,87 (м, 1H), 4,53 (с, 2H), 3,86 (дд, J=10,5, 2,7 Гц, 1H), 3,71 (с, 1H), 3,45 (д, J=2,1 Гц, 1H), 2,99 (дд, J=11,8, 2,9 Гц, 1H), 2,89-2,80 (м, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,00-1,97 (м, 1H), 1,92-1,88 (м, 1H), 1,69-1,64 (м, 1H), 1,54-1,49 (м, 1H); M/Z: 509, 511 [M+H]⁺, ESI⁺, RT=2,42 (S4).

Соединения из примеров в табл. 10 были синтезированы в соответствии с синтетическими стадиями общего пути синтеза 34, как показано в примере 9, с использованием соответствующих промежуточных соединений.

Таблица 10

Пр.	Структура	Название	Промежуточные соединения	Данные ЖХ-МС	¹ Н ЯМР
10		2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенокси]-N-[(3S,6R)-6-{5-[(1S,3S)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-{5-[(1S,3S)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 49) и 2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенокси]уксусная кислота (промежуточное соединение 7)	<i>M/Z</i> : 543, 545 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,53 (S4)	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,03 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,79 (д, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,31 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,09 (дд, <i>J</i> = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 5,02 - 4,83 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,87 (дд, <i>J</i> = 10,6, 2,7 Гц, 1H), 3,78 - 3,66 (м, 1H), 3,45 - 3,39 (м, 1H), 3,00 (дд, <i>J</i> = 11,8, 3,1 Гц, 1H), 2,91 - 2,79 (м, 3H), 2,44 (д, <i>J</i> = 11,7 Гц, 3H), 2,11 - 1,97 (м, 1H), 1,95 - 1,87 (м, 1H), 1,75 - 1,63 (м, 1H), 1,55 - 1,47 (м, 1H).
11		2-[4-хлор-3-(дифторметил)фенокси]-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 49) и 2-[4-хлор-3-(дифторметил)фенокси]уксусная кислота (промежуточное соединение 7)	третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 49) и 2-[4-хлор-3-(дифторметил)фенокси]уксусная кислота (промежуточное соединение 7)	<i>M/Z</i> : 515, 517 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,27 (S4)	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,01 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 7,57-7,45 (м, 1H), 7,31-7,02 (м, 2H), 4,74-4,62 (м, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,51 - 4,39 (м, 2H), 3,82 - 3,62 (м, 2H), 3,05 - 2,90 (м, 1H), 2,86 - 2,72 (м,

		ил)пиперидин-3-ил]ацетамид	е соединение 48) и 2-[4-хлор-3-(дифторметил)фенокси]уксусная кислота (промежительно и соединение 17)		1H), 2,44 - 2,38 (м, 1H)), 2,01 - 1,83 (м, 2H), 1,73- 1,56 (м, 1H), 1,56 - 1,41 (м, 1H).
12		2-(4-хлор-3-метилфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (промежительно и соединение 48) и 2-(4-хлор-3-метилфенокси)уксусная кислота (промежительно и соединение 14)	M/Z: 479, 481 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,34 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,27 (с, 1H), 6,84 - 6,80 (м, 1H), 6,78 - 6,73 (м, 1H), 6,71 (дд, J = 8,7, 3,0 Гц, 1H), 4,72 - 4,67 (м, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,36 - 4,31 (м, 2H), 4,09 - 4,01 (м, 1H), 3,98 (дд, J = 7,9, 3,4 Гц, 1H), 3,30 (дд, J = 12,0, 3,5 Гц, 1H), 2,62 (дд, J = 12,0, 7,8 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,13-2,02 (м, 2H), 2,00 - 1,86 (м, 2H), 1,66 - 1,58 (м, 1H).
13		2-(3,4-диметилфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (промежительно и соединение 48) и 2-(3,4-диметилфенокси)уксусная кислота	M/Z: 459 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,26 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,08 - 7,03 (м, 1H), 6,82 - 6,76 (м, 1H), 6,76 - 6,73 (м, 1H), 6,66 (дд, J = 8,2, 2,7 Гц, 1H), 4,72 - 4,67 (м, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,36 - 4,31 (м, 2H), 4,08 - 4,00 (м, 1H), 3,97 (дд, J = 8,2, 3,1 Гц, 1H), 3,30 (дд, J = 12,0, 3,5 Гц, 1H), 2,61 (дд, J = 12,0, 8,0 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,09 (дд, J = 11,4, 4,4 Гц, 2H), 1,96 - 1,85 (м, 2H), 1,64 - 1,57 (м, 2H).
14		N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]-2-[[6-(дифторметил)пирidin-2-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат (промежительно и соединение 48) и 2-(6-(дифторметил)пирidin-2-ил)уксусная кислота	M/Z: 500 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1,84 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,47 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 8,7, 2,8 Гц, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,70 - 4,66 (м, 2H), 4,50 - 4,45 (м, 2H), 3,81 - 3,74 (м, 2H).

		(трифторметил)пиридин-3-ил]окси]ацетамид	е соединение 48) и 2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси]уксусная кислота (промежуточно е соединение 13)		¹ H), 3,74 - 3,66 (м, 1H), 2,99 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 2,81 (с, 1H), 2,47 - 2,40 (м, 1H), 2,01 - 1,86 (м, 2H), 1,71 - 1,60 (м, 1H), 1,54 - 1,43 (м, 1H).
15		2-[3-метокси-4-(трифторметил)феноксид]-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточно е соединение 48) и 2-[3-метокси-4-(трифторметил)феноксид]уксусная кислота (промежуточно е соединение 15)	M/Z: 529, 531 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,28 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,00 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,63 (дд, J = 8,7, 2,2 Гц, 1H), 4,73-4,65 (м, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,50 - 4,46 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,80 - 3,68 (м, 2H), 3,04 - 2,95 (м, 1H), 2,85 - 2,78 (м, 1H), 2,46 - 2,41 (м, 1H), 1,99 - 1,88 (м, 2H), 1,71 - 1,61 (м, 1H), 1,57 - 1,47 (м, 1H).
112		N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]-2-[4-(трифторметил)феноксид]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточно е соединение 48) и 2-[4-(трифторметил)феноксид]уксусная кислота (промежуточно е соединение 18)	M/Z: 499 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,18 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,02 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,13 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 4,73- 4,65 (м, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,51 - 4,42 (м, 2H), 3,81 - 3,74 (м, 1H), 3,74 - 3,64 (м, 1H), 3,03- 2,93 (м, 1H), 2,84 - 2,76 (м, 1H), 2,48 - 2,39 (м, 1H), 2,01 - 1,85 (м, 2H), 1,72 - 1,59 (м, 1H), 1,56 - 1,44 (м, 1H).
113		2-[3-хлор-4-(дифторметил)феноксид]-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперид	третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточно е соединение	M/Z: 515, 517 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,24 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,01 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,65 - 7,58 (м, 1H), 7,27 - 6,99 (м, 3H), 4,71 - 4,64 (м, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,51 - 4,43 (м, 2H), 3,80 - 3,74 (м, 1H), 3,73- 3,65 (м, 1H), 3,01 - 2,94 (м, 1H), 2,80 (с, 1H),

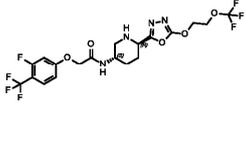
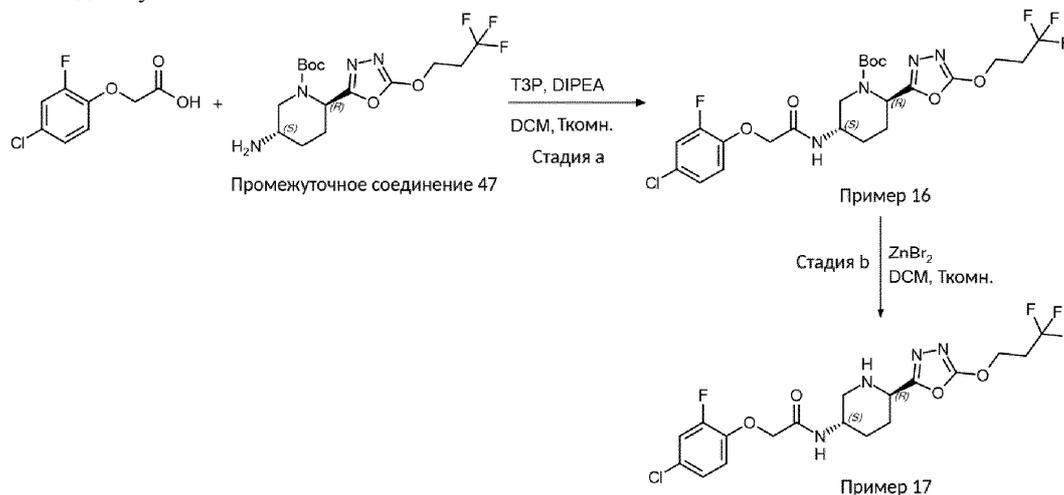
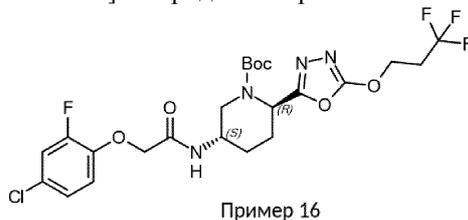
		ин-3-ил]ацетамид	48) и 2-[3-хлор-4-(дифторметил)фенокси]уксусная кислота (промежуточное соединение 56)		2,46 - 2,39 (м, 1H), 2,00 - 1,92 (м, 1H), 1,93 - 1,85 (м, 1H), 1,71 - 1,59 (м, 1H), 1,55 - 1,43 (м, 1H).
114		2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенокси]-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 48) и 2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенокси]уксусная кислота (промежуточное соединение 8)	третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 48) и 2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенокси]уксусная кислота (промежуточное соединение 8)	M/Z: 517 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,20 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,57 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 9,8 Гц, 2H), 6,73 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 4,74 - 4,66 (м, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,37 - 4,30 (м, 2H), 4,07 (ддт, J = 11,4, 8,0, 3,9 Гц, 1H), 4,01 (дд, J = 7,4, 3,5 Гц, 1H), 3,30 (дд, J = 12,0, 3,4 Гц, 1H), 2,64 (дд, J = 12,0, 7,4 Гц, 1H), 2,08 (квт, J = 10,8, 5,4 Гц, 2H), 1,95 (ддд, J = 16,9, 10,4, 6,1 Гц, 2H), 1,71 - 1,58 (м, 1H).

Схема для пути синтеза 35

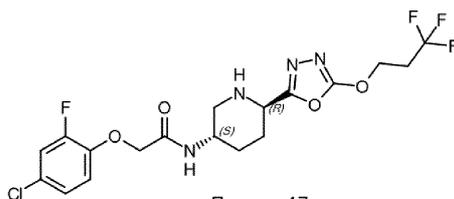


Пример 16 (стадия 35.a): третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-2-фторфенокси)ацетида]-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору 2-(4-хлор-2-фторфенокси)уксусной кислоты (20 мг, 0,0999 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли T3P (50% в EtOAc, 713 мкл, 0,120 ммоль) и DIPEA (41 мкл, 0,233 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (38 мг, 0,10 ммоль, промежуточное соединение 47) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (1 мл) и экстрагировали DCM (2 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением твердого вещества оранжевого цвета. Этот неочищенный материал использовали далее без очистки.

Пример 17 (стадия 35.b): 2-(4-хлор-2-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид



Пример 17

К раствору третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-2-фторфенокси)ацетиамидо]-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (57 мг, 0,10 ммоль, пример 16) в безводном DCM (1 мл) добавляли $ZnBr_2$ (90 мг, 0,40 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали DCM/IPA (4: 1, 2×2 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 4) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 88%, 1,7 мг, 0,0032 ммоль, выход 3%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1,59-1,64 (м, 2H), 1,89-2,01 (м, 1H), 2,14 (дкв, $J=12,8, 4,6, 4,0$, 2H), 2,66 (дд, $J=12,0, 7,9$, 1H), 2,68-2,79 (м, 2H), 3,34 (дд, $J=12,0, 3,5$, 1H), 4,02 (дд, $J=8,1,3,4$, 1H), 4,08 (дд, $J=12,3, 8,2, 4,1$, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,72 (т, $J=6,2, 2H$), 6,86-6,97 (м, 2H), 7,11 (ддд, $J=8,7, 2,4, 1,7$, 1H), 7,19 (дд, $J=10,6, 2,5$, 1H); M/Z : 467, 469 $[M+H]^+$, ESI^+ , $RT=1,98$ (S4).

Соединения из примеров в табл. 11 были синтезированы в соответствии с синтетическими стадиями общего пути синтеза 35, как показано в примере 17, с использованием соответствующих промежуточных соединений.

Таблица 11

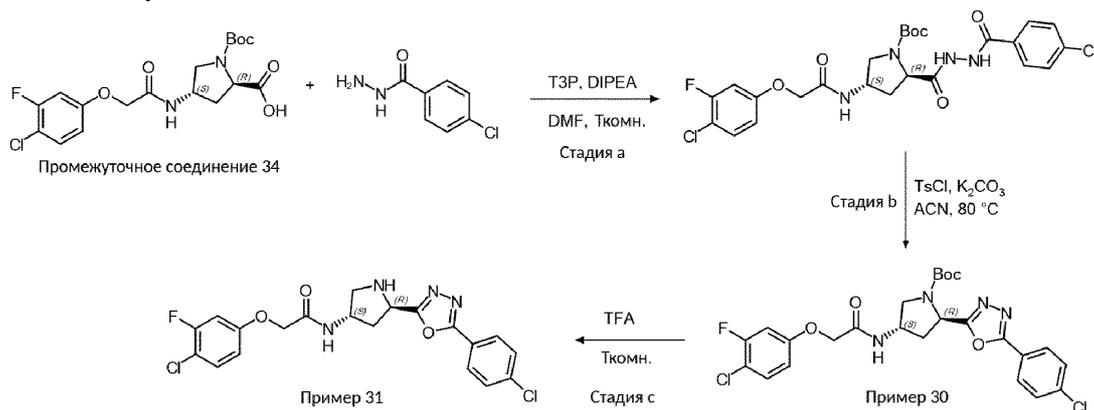
Пр.	Структура	Название	Промежуточные соединения	Данные ЖХ-МС	1H ЯМР
18		2-(3-хлор-4-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетиамид	третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 47) и 2-(3-хлор-4-фторфенокси)уксусная кислота	M/Z : 467, 469 $[M+H]^+$, ESI^+ , $RT = 2,00$ (S4)	1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1,59 - 1,66 (м, 2H), 1,88 - 2,01 (м, 1H), 2,03-2,16 (м, 2H), 2,65 (дд, $J = 12,1, 7,6$, 1H), 2,73 (кв, $J = 10,3, 6,2, 2H$), 3,32 (дд, $J = 12,0, 3,4$, 1H), 4,02 (дд, $J = 7,7, 3,4, 1H$), 4,04 - 4,13 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,72 (т, $J = 6,2, 2H$), 6,77 (д, $J = 7,8, 1H$), 6,83 (дт, $J = 9,1, 3,4, 1H$), 7,03 (дд, $J = 5,9, 3,1, 1H$), 7,08 - 7,16 (м, 1H).
19		2-[4-(трифторметил)фенокси]-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетиамид	третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 47) и 2-[4-(трифторметил)фенокси]уксусная кислота	M/Z : 483 $[M+H]^+$, ESI^+ , $RT = 2,12$ (S4)	1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1,58 - 1,68 (м, 2H), 1,90 - 2,00 (м, 1H), 2,04 - 2,16 (м, 2H), 2,65 (дд, $J = 12,1, 7,7, 1H$), 2,68 - 2,80 (м, 2H), 3,32 (дд, $J = 12,0, 3,4, 1H$), 4,01 (дд, $J = 7,7, 3,4, 1H$), 4,04 - 4,14 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,72 (т, $J = 6,2, 2H$), 6,78 (д, $J = 8,0, 1H$), 7,05 (д, $J = 8,5, 2H$), 7,63 (д, $J = 8,5, 2H$).
20		2-(3,4-дихлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетиамид	третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 47) и 2-(3,4-дихлорфенокси)уксусная кислота	M/Z : 483, 485, 487 $[M+H]^+$, ESI^+ , $RT = 2,16$ (S4)	1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1,60 - 1,67 (м, 2H), 1,89 - 2,00 (м, 1H), 2,10 (дткв, $J = 10,5, 6,9, 3,7, 2H$), 2,65 (дд, $J = 12,1, 7,6, 1H$), 2,73 (квт, $J = 10,3, 6,2, 2H$), 3,32 (дд, $J = 12,0, 3,5, 1H$), 4,02 (дд, $J = 7,7, 3,5, 1H$), 4,08 (дд, $J = 11,5, 8,0, 3,5, 1H$), 4,49 (с, 2H), 4,72 (т, $J = 6,2, 2H$), 6,75 (д, $J = 8,1,$

					1H), 6,83 (дд, J = 8,9, 2,9, 1H), 7,10 (д, J = 2,9, 1H), 7,41 (д, J = 8,9, 1H).
21		2-(4-хлор-2,3-дифторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточно е соединение 47) и 2-(4-хлор-2,3-дифторфенокси)уксусная кислота (промежуточно е соединение 10)	M/Z: 485, 487 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,08 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1,64 - 1,72 (м, 2H), 1,91 - 2,01 (м, 1H), 2,05 - 2,19 (м, 2H), 2,63 - 2,79 (м, 3H), 3,33 (дд, J = 12,0, 3,4, 1H), 3,99 - 4,15 (м, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,72 (т, J = 6,2, 2H), 6,70 - 6,78 (м, 1H), 6,88 (д, J = 7,9, 1H), 7,16 (ддд, J = 9,2, 7,5, 2,5, 1H).
22		2-(4-хлор-3,5-дифторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточно е соединение 47) и 2-(4-хлор-3,5-дифторфенокси)уксусная кислота (промежуточно е соединение 11)	M/Z: 485, 487 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,12 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1,61 - 1,67 (м, 2H), 1,91 - 2,02 (м, 1H), 2,03 - 2,17 (м, 2H), 2,58 - 2,80 (м, 3H), 3,32 (дд, J = 12,0, 3,4, 1H), 4,00 - 4,15 (м, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,72 (т, J = 6,2, 2H), 6,60 - 6,68 (м, 2H), 6,71 (д, J = 8,0, 1H).
23		2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенокси]-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточно е соединение 47) и 2-[3-фтор-4-	M/Z: 501 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,18 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1,66 - 1,74 (м, 2H), 1,89 - 2,02 (м, 1H), 2,12 (ддд, J = 12,1, 7,0, 3,3, 2H), 2,61 - 2,81 (м, 3H), 3,32 (дд, J = 12,0, 3,4, 1H), 4,03 (дд, J = 7,6, 3,5, 1H), 4,05 - 4,14 (м, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,72 (т, J = 6,2, 2H), 6,75 (д, J = 7,9, 1H), 6,82 (д,

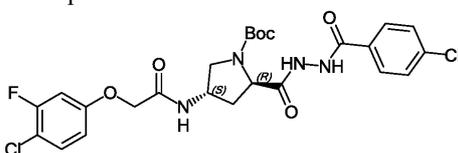
		д	(трифторметил)феноксиуксусная кислота (промежуточное соединение 8)		$J = 9,8, 2\text{H}$), $7,59$ (т, $J = 8,2, 1\text{H}$).
24		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-2,2-дифтор-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 47) и 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-2,2-дифторуксусная кислота	$M/Z: 503, 505$ [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,33 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1,76 (дт, $J = 13,9, 7,0, 1\text{H}$), 1,96 - 2,21 (м, 4H), 2,66 - 2,81 (м, 3H), 3,31 (дд, $J = 12,1, 3,1, 1\text{H}$), 4,02 - 4,14 (м, 2H), 4,73 (т, $J = 6,1, 2\text{H}$), 6,89 (д, $J = 7,3, 1\text{H}$), 7,05 (д, $J = 8,9, 1\text{H}$), 7,12 (дд, $J = 9,3, 2,6, 1\text{H}$), 7,37-7,48 (м, 1H).
25		2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенокси]-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 47) и 2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенокси]уксусная кислота (промежуточное соединение 7)	$M/Z: 517, 519$ [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,3 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1,60 - 1,67 (м, 2H), 1,90 - 2,01 (м, 1H), 2,04 - 2,16 (м, 2H), 2,62 - 2,80 (м, 3H), 3,32 (дд, $J = 12,0, 3,4, 1\text{H}$), 4,03 (дд, $J = 7,6, 3,5, 1\text{H}$), 4,09 (ддкв, $J = 11,4, 7,8, 3,5, 1\text{H}$), 4,55 (с, 2H), 4,72 (т, $J = 6,2, 2\text{H}$), 6,75 (д, $J = 7,9, 1\text{H}$), 6,92 (дд, $J = 8,7, 2,2, 1\text{H}$), 7,13 (д, $J = 2,4, 1\text{H}$), 7,68 (д, $J = 8,8, 1\text{H}$).

26		2-(3,4,5-трихлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежительно е соединение 47) и 2-(3,4,5-трихлорфенокси)уксусная кислота (промежительно е соединение 9)	M/Z : 517, 519, 521, 523 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,39 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1,58 (дд, J = 16,6, 8,2, 2H), 1,80 - 1,92 (м, 2H), 1,93- 2,06 (м, 2H), 2,56 (дд, J = 11,9, 7,3, 1H), 2,59 - 2,70 (м, 2H), 3,22 (дд, J = 12,0, 3,4, 1H), 3,93 (дд, J = 7,5, 3,6, 1H), 4,00 (ддт, J = 11,9, 8,1, 4,0, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,63 (т, J = 6,2, 2H), 6,63 (д, J = 8,0, 1H), 6,95 (с, 2H).
27		2-(4-бромфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежительно е соединение 47) и 2-(4-бромфенокси)уксусная кислота	M/Z : 493, 495 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1,98 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1,57 - 1,63 (м, 2H), 1,88 - 1,99 (м, 1H), 2,04 - 2,15 (м, 2H), 2,64 (дд, J = 12,0, 7,8, 1H), 2,73 (кв, J = 10,2, 6,2, 2H), 3,32 (дд, J = 12,0, 3,5, 1H), 4,00 (дд, J = 7,9, 3,3, 1H), 4,07 (дд, J = 11,6, 8,1, 3,4, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,72 (т, J = 6,2, 2H), 6,77 (д, J = 8,0, 1H), 6,80 - 6,90 (м, 2H), 7,40 - 7,50 (м, 2H).
28		2-[3-(трифторметил)фенокси]-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежительно е соединение 47) и 2-[3-(трифторметил)фенокси]уксусная кислота	M/Z : 483 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,11 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 1,60 - 1,67 (м, 2H), 1,89 - 2,00 (м, 1H), 2,03- 2,15 (м, 2H), 2,65 (дд, J = 12,0, 7,5, 1H), 2,69 - 2,80 (м, 2H), 3,32 (дд, J = 12,0, 3,4, 1H), 4,01 (дд, J = 7,7, 3,4, 1H), 4,09 (дкв, J = 8,1, 4,6, 4,1, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,72 (т, J = 6,2, 2H), 6,80 (д, J = 8,1, 1H), 7,14 (дд, J = 8,3, 2,5, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,33 (д, J = 7,7, 1H), 7,48 (т, J = 8,0, 1H).
29		2-(4-хлор-3-цианофенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-амино-2-[5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежительно е соединение 48) и 2-(4-хлор-3-цианофенокси)уксусная кислота (промежительно е соединение 16)	M/Z : 490, 492 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,04 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 7,99 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 4,73- 4,65 (м, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,51 - 4,43 (м, 2H), 3,77 (ддд, J = 9,1, 5,9, 2,8 Гц, 1H), 3,74 - 3,63 (м, 1H), 3,04 - 2,93 (м, 1H), 2,86 - 2,75 (м, 1H), 2,46 - 2,37 (м, 1H), 2,01 - 1,83 (м, 2H), 1,72 - 1,58 (м, 1H), 1,56 - 1,42 (м, 1H).

Схема для пути синтеза 36

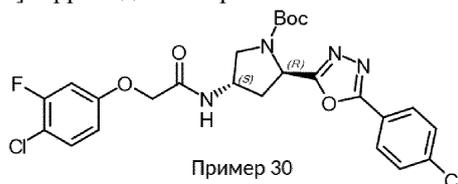


Стадия 36.а: третбутил-(2R,4S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[[4-хлорфенил]формогидразидо]карбонил} пирролидин-1-карбоксилат



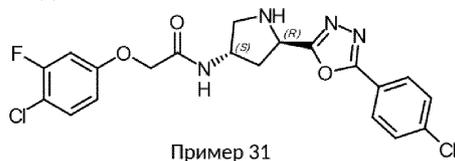
К раствору (2R,4S)-1-[(третбутоксикарбонил)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]пирролидин-2-карбоновой кислоты (чистота 80%, 200 мг, 0,384 ммоль, промежуточное соединение 34), 4-хлорбензогидразида (65 мг, 0,384 ммоль) и DIPEA (0,080 мл, 0,461 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли ТЗР (50% в EtOAc, 0,25 мл, 0,422 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2× 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 89%, 158 мг, 0,247 ммоль, выход 64%) в виде бледно-желтой смолы; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,52 (д, J=48,5 Гц, 1H), 10,05 (д, J=9,9 Гц, 1H), 8,34 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,98-7,85 (м, 2H), 7,58 (дд, J=8,5, 4,7 Гц, 2H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,08 (д, J=11,5 Гц, 1H), 6,91-6,80 (м, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,52-4,39 (м, 1H), 4,34 (дкв, J=12,6, 4,4 Гц, 1H), 3,73- 3,59 (м, 1H), 3,25-3,11 (м, 1H), 2,31-2,11 (м, 2H), 1,40 (с, 9H); M/Z: 469, 471, 473[M-Вос+H]⁺, ESI⁺, RT=0,95 (S2).

Пример 30 (стадия 36.б): третбутил-(2R,4S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-1-карбоксилат



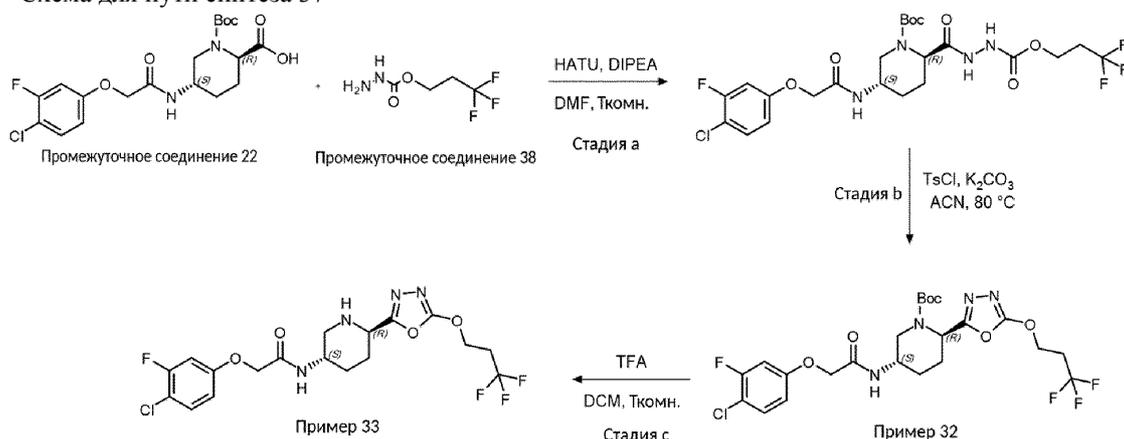
Суспензию третбутил-(2R,4S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[[4-хлорфенил]формогидразидо]карбонил} пирролидин-1-карбоксилата (чистота 89%, 158 мг, 0,247 ммоль), K₂CO₃ (205 мг, 1,48 ммоль) и TsCl (0,012 мл, 0,741 ммоль) в ACN (2 мл) перемешивали при 80 °C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (30 мл) и H₂O (20 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (119 мг, 0,208 ммоль, выход 84%) в виде бледно-желтой смолы; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,49 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,70 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=9,0, 1,7 Гц, 1H), 5,30-5,18 (м, 1H), 4,66-4,47 (м, 3H), 3,82-3,69 (м, 1H), 3,44-3,40 (м, 1H), 2,44-2,35 (м, 2H), 1,42-1,18 (м, 9H); M/Z: 595, 597[M+MeCN+H]⁺, ESI⁺, RT=1,11 (S2).

Пример 31 (стадия 36.с): 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,5R)-5-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирролидин-3-ил]ацетамид

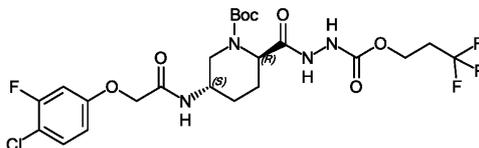


Раствор третбутил-(2R,4S)-4-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиламино]-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (119 мг, 0,207 ммоль, пример 30) и TFA (0,15 мл, 2,07 ммоль) в DCM (2,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь распределяли между DCM и насыщенным водным раствором NaHCO_3 и органический слой отделяли с использованием разделителя фаз и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 3), а затем растирали с Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, 0,0965 ммоль, выход 47%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,26 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,04-7,98 (м, 2H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,51 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=11,4, 2,8$ Гц, 1H), 6,90-6,85 (м, 1H), 4,65 (с, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,46-4,37 (м, 1H), 3,16-3,07 (м, 2H), 2,87-2,79 (м, 1H), 2,44-2,38 (м, 1H), 2,19-2,10 (м, 1H); M/Z: 451, 453, 455[M+H] $^+$, ESI $^+$, RT=2,26 (S4).

Схема для пути синтеза 37

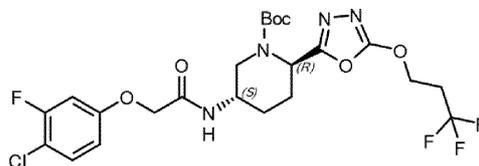


Стадия 37.а: третбутил-(2R,5S)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-2-[(3,3,3-трифторпропоксикарбониламино)карбамоил]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору (2R,5S)-1-[(третбутоксикарбонил)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиламино]пиперидин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 1,10 ммоль, промежуточное соединение 22) в безводном DMF (6 мл) добавляли DIPEA (0,40 мл, 2,29 ммоль) и HATU (503 мг, 1,32 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли (3,3,3-трифторпропокси)карбогидразид (273 мг, 1,43 ммоль, промежуточное соединение 38) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали рассолом (20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (0-80% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 91%, 646 мг, 1,00 ммоль, выход 91%) в виде бесцветного масла; M/Z: 485, 487[M-Boc+H] $^+$, ESI $^+$, RT=0,96 (S2).

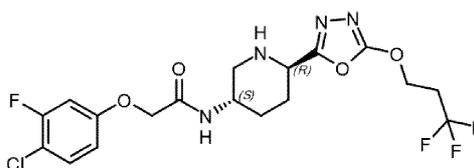
Пример 32 (стадия 37.б): третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиламино]-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Пример 32

Суспензию третбутил-(2R,5S)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-2-[(3,3,3-трифторпропоксикарбониламино)карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (чистота 91%, 646 мг, 1,0 ммоль), K_2CO_3 (833 мг, 6,03 ммоль) и TsCl (576 мг, 3,02 ммоль) в ACN (5 мл) перемешивали при 80 $^\circ\text{C}$ в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали рассолом (20 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 , концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (252 мг, 0,440 ммоль, выход 44%) в виде белого порошка; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,08 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,04 (дд, $J=11,4, 2,9$ Гц, 1H), 6,82 (дд, $J=9,0, 2,8, 1,1$ Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,65 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,62-4,52 (м, 2H), 3,96-3,85 (м, 2H), 2,99-2,85 (м, 3H), 2,25-2,11 (м, 1H), 2,03-1,94 (м, 1H), 1,86-1,73 (м, 1H), 1,63 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 1,37 (с, 9H); M/Z: 467, 469[M-Boc+H] $^+$, ESI $^+$, RT=1,07 (S2).

Пример 33 (стадия 37.с): 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид



Пример 33

Раствор третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (107 мг, 0,185 ммоль, пример 32) и TFA (0,14 мл, 1,85 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь распределяли между DCM (5 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (5 мл). Органический слой отделяли, концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 3) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,0298 ммоль, выход 16%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,85 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 4,74-4,58 (м, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,79 (дд, J=10,5, 2,5 Гц, 1H), 3,76-3,62 (м, 1H), 3,06-2,80 (м, 3H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,05-1,81 (м, 2H), 1,76-1,59 (м, 1H), 1,50 (квд, J=12,3, 3,7 Гц, 1H); M/Z: 467, 469[M+H]⁺, ESI⁺, RT=3,12 (S6).

Соединения из примеров в табл. 12 были синтезированы в соответствии с синтетическими стадиями общего пути синтеза 37, как показано в примере 33, с использованием соответствующих промежуточных соединений.

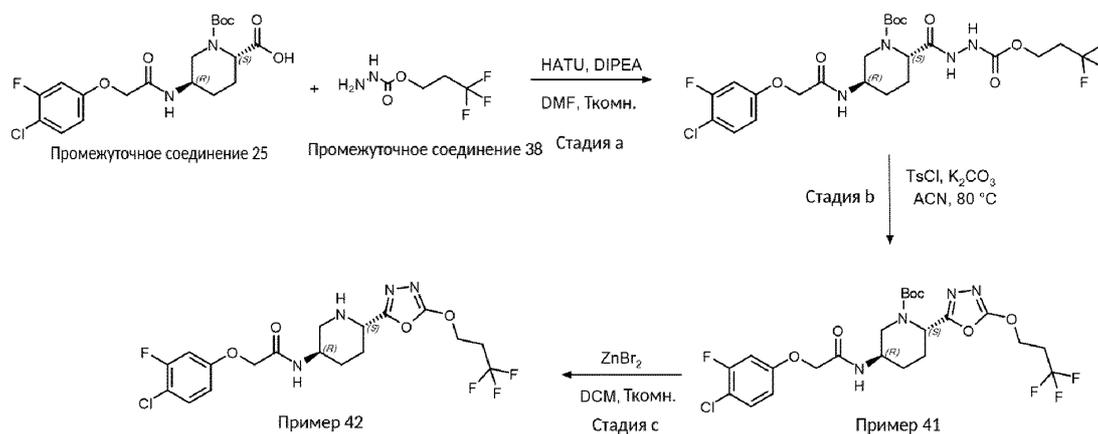
Таблица 12

Пр.	Структура	Название	Промежуточные соединения	Данные ЖХ-МС	¹ H ЯМР
34		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(6-метилпиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	(2R,5S)-1-[(третбутоксикарбонил)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]пиперидин-2-карбоновая кислота (промежуточно е соединение 22) и 6-метил-3-гидразид пиридинкарбоновой кислоты	M/Z: 446, 448 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,76 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 9,13 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,23 (дд, J = 8,1, 2,3 Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 6,80 (дд, J = 10,3, 2,8 Гц, 1H), 6,71 (ддд, J = 8,9, 2,8, 1,2 Гц, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,21 (дд, J = 8,0, 3,8 Гц, 1H), 4,11 (ддкв, J = 11,9, 8,0, 3,7 Гц, 1H), 3,38 (дд, J = 12,1, 3,4 Гц, 1H), 2,69 (дд, J = 6,8, 5,3 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,25 - 2,17 (м, 1H), 2,17 - 2,09 (м, 1H), 2,09 - 2,00 (м, 1H), 1,72 - 1,63 (м, 2H).
35		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3R,6S)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	(5R)-1-[(третбутоксикарбонил)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]пиперидин-2-карбоновая кислота (промежуточно е соединение 23) и 4-хлорбензогидразид	M/Z: 465, 467, 469 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,23 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,06-7,94 (м, 3H), 7,69 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,50 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,08 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,86 (дд, J = 8,9, 1,9 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 3,99 (дд, J = 10,6, 2,8 Гц, 1H), 3,83-3,69 (м, 1H), 3,13-2,83 (м, 2H), 2,14 - 2,05 (м, 1H), 2,00 - 1,87 (м, 1H), 1,86 - 1,71 (м, 1H), 1,56 (квд, J = 12,5, 3,9 Гц, 1H).

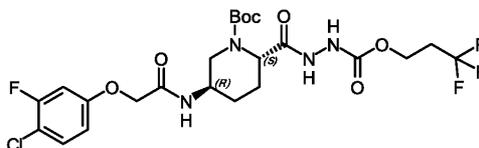
36		2-(4-хлор-3-фторфенокс и)-N-[(3R,6R)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	(5R)-1-[(третбутокси)карбонил]-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокс)ацетамидо]пиперидин-2-карбоновая кислота (промежуточно е соединение 23) и 4-хлорбензогидразид	<i>M/Z</i> : 465, 467, 469 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,44 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,19 (с, 1H), 8,06 - 8,00 (м, 2H), 8,00 - 7,93 (м, 1H), 7,74 - 7,63 (м, 2H), 7,47 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,83 (дд, J = 8,9, 1,8 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,29 - 4,17 (м, 1H), 3,90 - 3,74 (м, 1H), 2,85 (дд, J = 12,2, 3,5 Гц, 1H), 2,70 - 2,59 (м, 1H), 2,14 - 2,01 (м, 1H), 1,96 - 1,82 (м, 1H), 1,80 - 1,65 (м, 2H).
37		рац-2-(4-хлор-3-фторфенокс и)-N-[(3R,6S)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-оксопиперидин-3-ил]ацетамид	5-[2-(4-хлор-3-фторфенокс)ацетамидо]-6-оксопиперидин-2-карбоновая кислота (промежуточно е соединение 41) и 4-хлорбензогидразид, согласно стадиям 37.а и 37.б	<i>M/Z</i> : 479, 481, 483 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 3,13 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,43 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,11 - 8,03 (м, 2H), 7,76 - 7,65 (м, 2H), 7,51 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,12 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,90 (дд, J = 8,9, 1,9 Гц, 1H), 4,98 (дд, J = 9,7, 4,8 Гц, 1H), 4,65 - 4,55 (м, 2H), 4,43-4,34 (м, 1H), 2,34 - 2,27 (м, 1H), 2,21 - 2,11 (м, 1H), 2,11 - 2,04 (м, 1H), 2,02 - 1,91 (м, 1H).
38		рац-2-(4-хлор-3-фторфенокс и)-N-[(3R,6R)-2-оксо-6-[5-(1,3,3,3-тетрафторметокси)циклобутан-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	5-[2-(4-хлор-3-фторфенокс)ацетамидо]-6-оксопиперидин-2-карбоновая кислота (промежуточно е соединение 41) и (1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутан-1-карбогидразид (промежуточно е соединение 55), согласно стадиям 37.а и 37.б	<i>M/Z</i> : 507, 509 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 3,07 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,40 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,27-8,15 (м, 1H), 7,54-7,44 (м, 1H), 7,14-7,05 (м, 1H), 6,91 - 6,83 (м, 1H), 4,96 - 4,88 (м, 1H), 4,88 - 4,83 (м, 1H), 4,63-4,51 (м, 2H), 4,41 - 4,27 (м, 1H), 3,51 - 3,39 (м, 1H), 2,90 - 2,80 (м, 2H), 2,57 - 2,52 (м, 1H), 2,33-1,80 (м, 5H).
39		третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокс и)ацетамидо]-2-[5-(4-	(2R,5S)-1-[(третбутокси)карбонил]-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокс)ацетамидо]пипе	<i>M/Z</i> : 465, 467, 469[M-Boc+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT =	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 1,51 (с, 9H), 1,91 - 2,16 (м, 3H), 2,25 - 2,37 (м, 1H), 3,18 - 3,37 (м, 1H), 4,02 - 4,19 (м,

		хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат	ридин-2-карбоновая кислота (промежуточное соединение 22) и 4-хлорбензогидразид, согласно стадиям 37.a и 37.b	1,39 (S1)	¹ H), 4,19 - 4,29 (м, 1H), 4,45 - 4,57 (м, 2H), 5,74 (с, 1H), 6,71 (дд, J = 8,9, 2,8, 1,1 Гц, 1H), 6,75 - 6,99 (м, 2H), 7,37 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,93- 8,04 (м, 2H).
40		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N'-[(3S,6R)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	из третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (Пример 39), согласно стадии 37.с	M/Z: 465, 467, 469 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,25 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ = 1,77 (квд., J = 13,2, 12,8, 3,9 Гц, 1H), 1,95 - 2,10 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,42 (дд, J = 10,9, 3,5 Гц, 1H), 3,01 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 3,42 (дд, J = 12,1, 3,6 Гц, 1H), 4,04 - 4,19 (м, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,82 - 4,94 (м, 1H), 6,81 - 6,93 (м, 1H), 7,09 (дд, J = 11,3, 2,8 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,69 - 7,79 (м, 2H), 8,01 - 8,10 (м, 2H), 8,35 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 9,72 (с, 2H).

Схема для пути синтеза 38

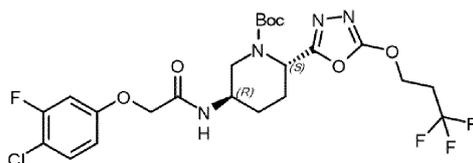


Стадия 38.a: третбутил-(2S,5R)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-{N'-[(3,3,3-трифторпропокси)карбонил]гидразинкарбонил}пиперидин-1-карбоксилат



К раствору (2S,5R)-1-[(третбутоксикарбонил)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]пиперидин-2-карбоновой кислоты (450 мг, 1,04 ммоль, промежуточное соединение 25) в безводном DMF (5 мл) добавляли HATU (477 мг, 1,25 ммоль) и DIPEA (0,36 мл, 2,09 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли (3,3,3-трифторпропокси)карбогидразид (чистота 90%, 260 мг, 1,36 ммоль, промежуточное соединение 38) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (25 мл) и водным раствором 1M HCl (25 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным NaHCO₃ (25 мл) и раствором (2×25 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 85%, 268 мг, 0,389 ммоль, выход 37%) в виде прозрачного масла: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,78 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 7,98 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,05 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=8,9, 1,8 Гц, 1H), 4,74-4,44 (м, 3H), 4,22 (м, 2H), 3,87 (м, 2H), 2,63 (м, 2H), 2,02 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,58 (с, 2H), 1,37 (с, 9H); M/Z: 485, 487[M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT=0,96 (S2).

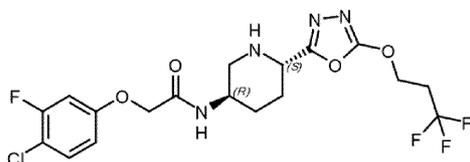
Пример 41 (стадия 38.b): третбутил-(2S,5R)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Пример 41

Суспензию третбутил-(2S,5R)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]-2-{N'-[(3,3,3-трифторпропокси)карбонил]гидразинкарбонил}пиперидин-1-карбоксилата (чистота 85%, 265 мг, 0,385 ммоль), K₂CO₃ (319 мг, 2,31 ммоль) и TsCl (220 мг, 1,16 ммоль) в ACN (2,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (3×10 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 88%, 68 мг, 0,106 ммоль, выход 27%) в виде коричневого масла; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,48 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,85-6,78 (м, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,65 (т, J=5,7 Гц, 2H), 4,62-4,51 (м, 2H), 3,96-3,84 (м, 2H), 3,02-2,85 (м, 2H), 2,24-2,13 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,84-1,74 (м, 1H), 1,68-1,57 (м, 1H), 1,38 (с, 9H); M/Z: 467, 469[M-Вос+H]⁺, ESI⁺, RT=1,31 (S1).

Пример 42 (стадия 38.с): 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3R,6S)-6-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид



Пример 42

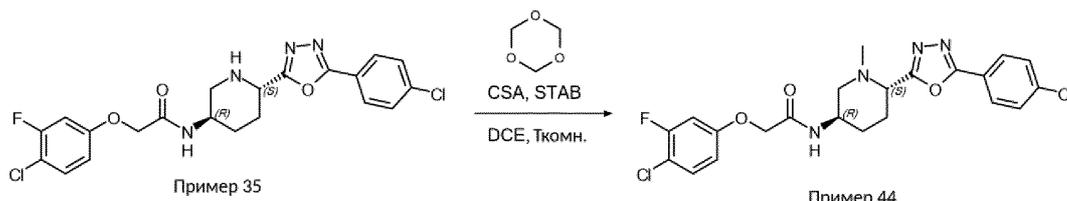
К раствору третбутил-(2S,5R)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]-2-[5-(3,3,3-трифторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (чистота 88%, 55 мг, 0,0854 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли ZnBr₂ (77 мг, 0,341 ммоль) и эту смесь перемешивали в атмосфере N₂ при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (3 мл) и экстрагировали DCM: IPA (80:20) (3×3 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (5 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 3) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 0,0249 ммоль, выход 29%) в виде белого порошка; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,96 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,49 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,4, 2,5 Гц, 1H), 6,87-6,81 (м, 1H), 4,64 (т, J=5,5 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,80-3,63 (м, 2H), 3,02-2,83 (м, 3H), 2,83-2,75 (м, 1H), 2,46-2,39 (м, 1H), 2,00-1,83 (м, 2H), 1,70-1,57 (м, 1H), 1,54-1,43 (м, 1H); M/Z: 467, 469,[M+H]⁺, ESI⁺, RT=3,12(S6).

Соединение из примера в табл. 13 было синтезировано согласно синтетическим стадиям общего пути синтеза 38, как показано в примере 42, с использованием соответствующих промежуточных соединений.

Таблица 13

Пр.	Структура	Название	Промежуточные соединения	Данные ЖХ-МС	¹ H ЯМР
43		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3R,6S)-6-[5-[3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	(2S,5R)-1-[(третбутоксикарбонил]-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]пиперидин-2-карбоновая кислота (промежуточное соединение 25) и 3-(трифторметокси)азетидин-1-карбогидразид (промежуточное соединение 37)	M/Z: 494, 496 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 3,12 (S6)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,96 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,49 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,85 (ддд, J = 9,0, 2,8, 1,1 Гц, 1H), 5,33 (тт, J = 7,0, 4,1 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,50 - 4,42 (м, 2H), 4,24 - 4,15 (м, 2H), 3,76 - 3,63 (м, 2H), 3,02 - 2,92 (м, 1H), 2,74 - 2,65 (м, 1H), 2,45 - 2,38 (м, 1H), 1,98 - 1,84 (м, 2H), 1,69 - 1,57 (м, 1H), 1,53- 1,42 (м, 1H).

Схема для пути синтеза 39



Пример 44: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3R, 6S)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-метилпиперидин-3-ил]ацетамид.

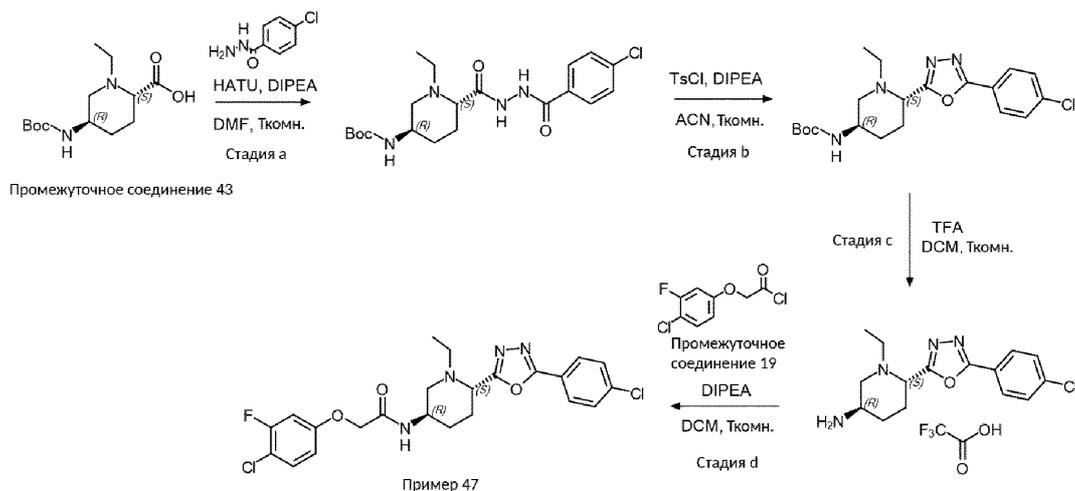
Раствор CSA (200 мкл, 0,0172 ммоль), 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3R,6S)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамида (40 мг, 0,0860 ммоль, пример 35) и 1,3,5-триоксана (25 мкл, 0,215 ммоль) в DCE (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 45 мин. Добавляли STAB (55 мг, 0,258 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли DCM (5 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (5 мл). Органический слой отделяли, концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 2) с получением указанного в заголовке соединения (9,8 мг, 0,0194 ммоль, выход 23%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,06-7,98 (м, 2H), 7,73-7,64 (м, 2H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=8,9, 2,0 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,00-3,86 (м, 1H), 3,52 (дд, J=9,9, 3,0 Гц, 1H), 2,97 (дд, J=11,0, 3,7 Гц, 1H), 2,14-2,04 (м, 4H), 2,02-1,81 (м, 3H), 1,57-1,39 (м, 1H); M/Z: 479, 481, 482[M+H]⁺, ESI⁺, RT=3,00 (S4).

Соединения из примеров в табл. 14 были синтезированы в соответствии с общим путем синтеза 39, как показано в примере 44, с использованием соответствующих промежуточных соединений.

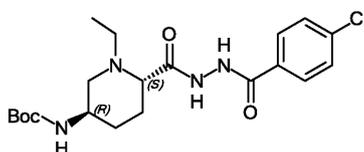
Таблица 14

Пр.	Структура	Название	Промежуточные соединения	Данные ЖХ-МС	¹ H ЯМР
45		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-метилпиперидин-3-ил]ацетамид	2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-метилпиперидин-3-ил]ацетамид (Пример 40)	M/Z: 479, 481, 483 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,99 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,43- 1,54 (м, 1H), 1,83- 1,94 (м, 2H), 1,94 - 2,03 (м, 1H), 2,07 - 2,12 (м, 4H), 2,98 (дд, J = 11,1, 3,7 Гц, 1H), 3,53 (дд, J = 9,8, 3,0 Гц, 1H), 3,86 - 4,00 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 6,83- 6,91 (м, 1H), 7,09 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,64 - 7,73 (м, 2H), 8,00 - 8,08 (м, 2H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H).
46		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-этилпиперидин-3-ил]ацетамид	2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид (пример 40) и ацетальдегид	M/Z: 493, 495, 497 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 3,13 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 0,93 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,51 (дт, J = 15,6, 7,7 Гц, 1H), 1,90 (тд, J = 9,4, 8,9, 3,1 Гц, 2H), 2,00 (дт, J = 7,6, 4,0 Гц, 1H), 2,20 (дд, J = 11,1, 8,9 Гц, 1H), 2,29 (дкв, J = 13,9, 7,0 Гц, 1H), 2,45 (дт, J = 14,3, 7,1 Гц, 1H), 2,99 (дд, J = 11,2, 3,5 Гц, 1H), 3,87 (дд, J = 8,7, 3,4 Гц, 1H), 3,90 - 4,00 (м, 1H), 4,57 (с, 2H), 6,87 (ддд, J = 9,0, 2,8, 1,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 7,52 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,63- 7,72 (м, 2H), 7,97 - 8,07 (м, 3H).

Схема для пути синтеза 40

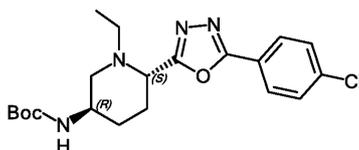


Стадия 40.a: третбутил-N-[(3R,6S)-6-[[4-хлорфенил]формогидразидо]карбонил]-1-этилпиперидин-3-ил]карбамат



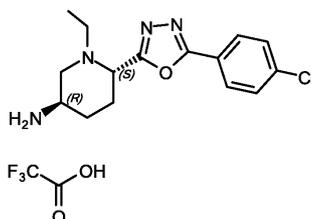
К раствору (2S,5R)-5-[[4-(третбутоксикарбонил)амино]-1-этилпиперидин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,183 ммоль, промежуточное соединение 43) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли 4-хлорбензогидразид (41 мг, 0,238 ммоль), а затем HATU (83 мг, 0,220 ммоль) и DIPEA (0,064 мл, 0,366 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 75%, 100 мг, 0,177 ммоль, выход 96%); M/Z: 425, 427[M+H]⁺, ESI⁺, RT=0,87 (S1).

Стадия 40.b: третбутил-N-[(3R, 6S)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-этилпиперидин-3-ил]карбамат



К раствору третбутил-N-[(3R,6S)-6-[[4-хлорфенил]формогидразидо]карбонил]-1-этилпиперидин-3-ил]карбамата (чистота 75%, 100 мг, 0,177 ммоль) в безводном ACN (10 мл) добавляли TsCl (101 мг, 0,530 ммоль), а затем DIPEA (0,092 мл, 0,530 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли 15%-ный водный раствор NH₄OH (10 мл) и реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в H₂O (20 мл) и экстрагировали DCM (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 81%, 82 мг, 0,163 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества; M/Z: 407, 409[M+H]⁺, ESI⁺, RT=1,02 (S1).

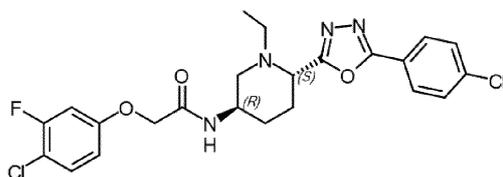
Стадия 40.c: (3R,6S)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-этилпиперидин-3-амин-трифторуксусная кислота



К раствору третбутил-N-[(3R,6S)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-этилпиперидин-3-ил]карбамата (чистота 81%, 82 мг, 0,163 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C добавляли TFA (1,0 мл, 13,5

ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 28%, 160 мг, 0,106 ммоль, выход 65%) в виде смолы бежевого цвета; M/Z: 307, 309[M+H]⁺, ESI⁺, RT=0,84 (S1).

Пример 47 (стадия 40.d): 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3R, 6S)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-этилпиперидин-3-ил]ацетамид



Пример 47

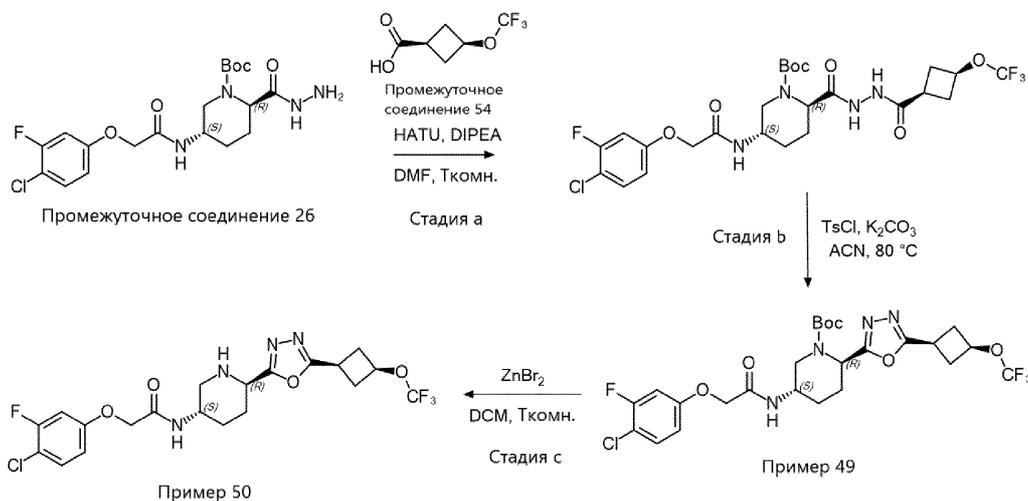
К раствору (3R,6S)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-этилпиперидин-3-аминатрифтлоруксусной кислоты (чистота 28%, 160 мг, 0,106 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли DIPEA (0,056 мл, 0,319 ммоль), а затем раствор 2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетилхлорида (29 мг, 0,128 ммоль, промежуточное соединение 19) в DCM (1 мл) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл), экстрагировали DCM (2×10 мл), и объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 5) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 0,0397 ммоль, выход 37%) в виде белого порошка; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10-7,89 (м, 3H), 7,76-7,60 (м, 2H), 7,51 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,13-7,05 (м, 1H), 6,91-6,83 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,99-3,83 (м, 2H), 3,03- 2,94 (м, 1H), 2,49-2,39 (м, 1H), 2,34-2,15 (м, 2H), 2,04-1,82 (м, 3H), 1,57-1,43 (м, 1H), 0,92 (т, J=7,1 Гц, 3H); M/Z: 493, 495, 497[M+H]⁺, ESI⁺, RT=3,12 (S4).

Соединение из примера в табл. 15 было синтезировано в соответствии с общим путем синтеза 40, как показано в примере 47, с использованием соответствующего промежуточного соединения.

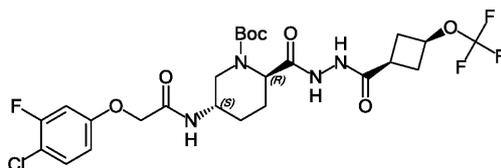
Таблица 15

Пр.	Структура	Название	Промежуточные соединения	Данные ЖХ-МС	¹ H ЯМР
48		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3R,6S)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-(2-метоксиэтил)пиперидин-3-ил]ацетамид	(2S,5R)-5-[[[третбутоксикарбонил]амино]-1-(2-метоксиэтил)пиперидин-2-карбоновая кислота (промежуточное соединение 45)]	M/Z: 523, 525, 527 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 3,66 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,06-7,95 (м, 3H), 7,68 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,51 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,87 (ддд, J = 9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,02 - 3,85 (м, 2H), 3,14 (с, 3H), 3,06 (дд, J = 11,5, 3,5 Гц, 1H), 2,62 - 2,54 (м, 1H), 2,34 (дд, J = 11,4, 8,4 Гц, 1H), 2,05 - 1,94 (м, 1H), 1,94 - 1,77 (м, 2H), 1,59 - 1,44 (м, 1H).

Схема для пути синтеза 41

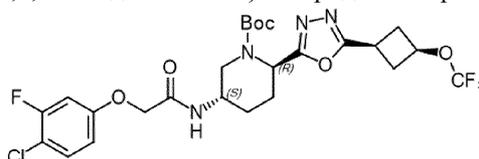


Стадия 41.a: третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]-2-{N'-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутанкарбонил]гидразинкарбонил} пиперидин-1-карбоксилат



К раствору (1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутан-1-карбоновой кислоты (397 мг, 2,16 ммоль, промежуточное соединение 54) и DIPEA (0,94 мл, 5,39 ммоль) в безводном DMF (12 мл) добавляли HATU (820 мг, 2,16 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли раствор третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиламино]-2-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 1,80 ммоль, промежуточное соединение 26) в DMF (7 мл) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2× 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2× 50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 86%, 970 мг, 1,37 ммоль, выход 76%) в виде не совсем белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,84 (с, 2H), 7,98 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,47 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=11,4, 2,9 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=8,9, 1,8 Гц, 1H), 4,86-4,73 (м, 1H), 4,68-4,45 (м, 3H), 3,98-3,75 (м, 2H), 2,73-2,62 (м, 4H), 2,36-2,21 (м, 2H), 2,12-1,77 (м, 2H), 1,70-1,50 (м, 2H), 1,37 (с, 9H); M/Z: 609, 611[M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT=0,99 (S2).

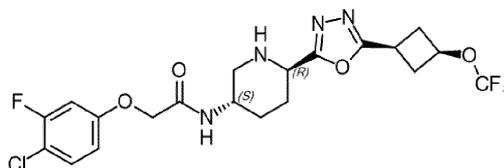
Пример 49 (стадия 41.b): третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиламино]-2-{5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат



Пример 49

Суспензию третбутил-(2R,5S)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]-2-[[1,3,3s)-3-(трифторметокси)циклобутанкарбонил]амино]карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (чистота 86%, 970 мг, 1,37 ммоль), K₂CO₃ (1132 мг, 8,19 ммоль) и TsCl (781 мг, 4,10 ммоль) в ACN (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и H₂O (100 мл) и органический слой отделяли, промывали рассолом (100 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (317 мг, 0,524 ммоль, выход 38%) в виде грязно-белого порошка; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,48 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,82 (дд, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,90 (п, J=7,5 Гц, 1H), 4,64-4,54 (м, 2H), 3,90 (д, J=12,2 Гц, 2H), 3,44 (тт, J=9,8, 7,9 Гц, 1H), 3,35-3,29 (м, 1H), 2,96 (д, J=7,8 Гц, 1H), 2,90-2,78 (м, 2H), 2,23 (ддкв, J=13,7, 9,7, 4,4 Гц, 1H), 2,05 (д, J=11,4 Гц, 1H), 1,75 (м, J=13,7, 10,1,4,1 Гц, 1H), 1,64 (д, J=13,3 Гц, 1H), 1,39 (с, 10H); M/Z: 493, 495[M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT=1,12 (S2).

Пример 50 (стадия 41.c): 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамид



Пример 50

К раствору третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиламино]-2-{5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилата (317 мг, 0,524 ммоль, пример 49) в DCM (10 мл) добавляли ZnBr₂ (714 мг, 3,14 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и 20% IPA в DCM (10 мл). Органический слой отделяли, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, 0,467 ммоль, выход 89%) в виде грязно-белого порошка; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,97 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,85 (м, J=9,0, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 4,96-4,85 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,92-3,82 (м, 1H), 3,79-3,63 (м, 1H), 3,48-3,37 (м, 1H), 3,00 (д, J=12,3 Гц, 1H), 2,91-2,77 (м, 3H), 2,49-2,40 (м, 3H), 2,06 -1,97 (м, 1H), 1,96-1,86 (м, 1H), 1,77-1,61 (м, 1H), 1,58-1,43 (м, 1H); M/Z: 493, 495[M+H]⁺, ESI⁺, RT=1,12 (S4).

Соединения из примеров в табл. 16 были синтезированы в соответствии с общим путем синтеза 41,

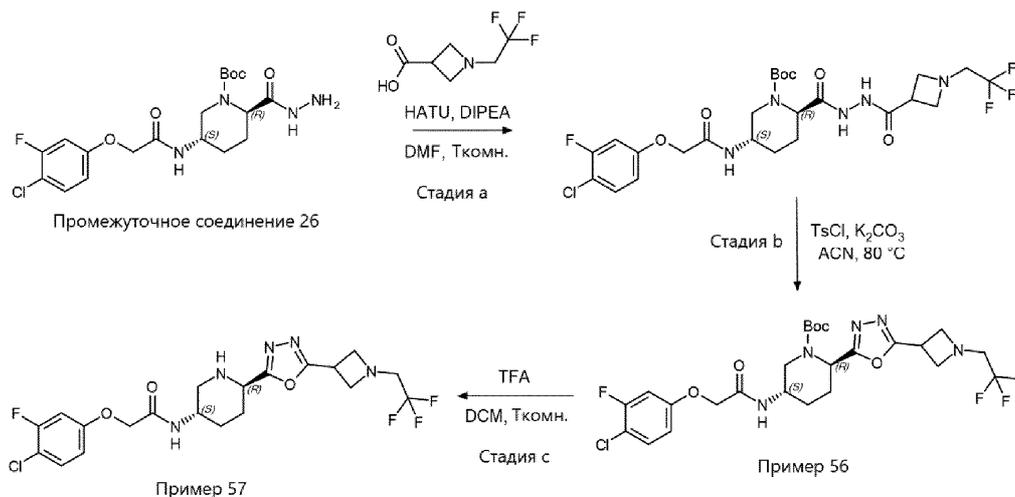
как показано в примере 50, с использованием соответствующих промежуточных соединений.

Таблица 16

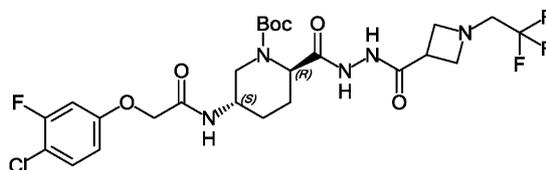
Пр.	Структура	Название	Промежуточные соединения	Данные ЖХ-МС	¹ Н ЯМР
51		N-((3S,6R)-6-[5-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточно е соединение 26) и 5-хлор-1-метил-1Н-ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточно е соединение 26) и 5-хлор-1-метил-1Н-	M/Z: 469, 471, 473 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1,98 (S4)	¹ Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,34 (т, J = 8,6 Гц, 1Н), 6,88 (с, 1Н), 6,79 (дд, J = 10,3, 2,9 Гц, 2Н), 6,73- 6,67 (м, 1Н), 4,47 (с, 2Н), 4,22 - 4,16 (м, 1Н), 4,13- 4,04 (м, 1Н), 3,96 (с, 3Н), 3,32 (дд, J = 12,0, 3,4 Гц, 1Н), 2,70 - 2,61 (м, 1Н),
			пиразол-3-карбоновая кислота		2,25 - 1,99 (м, 4Н), 1,72 - 1,62 (м, 1Н).
52		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-((3S,6R)-6-[5-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил)ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточно е соединение 26) и 6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновая кислота	M/Z: 500, 502 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,21 (S4)	¹ Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9,37 (д, J = 1,9 Гц, 1Н), 8,67 (дд, J = 8,1, 1,9 Гц, 1Н), 8,17 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 8,03 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 7,51 (т, J = 8,9 Гц, 1Н), 7,09 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1Н), 6,87 (ддд, J = 9,0, 2,8, 1,1 Гц, 1Н), 4,55 (с, 2Н), 4,09 - 3,99 (м, 1Н), 3,83- 3,71 (м, 1Н), 3,10 - 2,96 (м, 2Н), 2,54 (с, 1Н), 2,18 - 2,09 (м, 1Н), 2,08 (с, 1Н), 2,01 - 1,91 (м, 1Н), 1,81 (квд, J = 12,9, 3,8 Гц, 1Н), 1,58 (квд, J = 12,5, 4,0 Гц, 1Н).
53		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-((3S,6R)-6-[5-(5-хлорпиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил)ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточно е соединение 26) и 5-хлорпиридин-2-карбоновая кислота	M/Z: 466, 468 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,00 (S4)	¹ Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,85 (т, J = 1,6 Гц, 1Н), 8,20 (д, J = 1,6 Гц, 2Н), 8,01 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 7,51 (т, J = 8,9 Гц, 1Н), 7,09 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1Н), 6,87 (ддд, J = 9,0, 2,8, 1,1 Гц, 1Н), 4,54 (с, 2Н), 4,07 - 3,99 (м, 1Н), 3,82 - 3,69 (м, 1Н), 3,04 (д, J = 11,5 Гц, 1Н), 2,97 (с, 1Н), 2,57 - 2,52 (м, 1Н), 2,10 (дт, J = 11,4, 2,9 Гц, 1Н), 1,99 - 1,91 (м, 1Н), 1,78 (квд, J = 12,8, 3,7 Гц, 1Н), 1,57 (квд, J = 12,5, 3,9 Гц, 1Н).

54		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(4-хлор-3-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 26) и 4-хлор-3-фторбензойная кислота	M/Z: 483, 485 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,39 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,05 - 7,97 (м, 2H), 7,90 - 7,82 (м, 2H), 7,50 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,08 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,89 - 6,83 (м, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,04 - 3,94 (м, 1H), 3,81 - 3,70 (м, 1H), 3,08 - 2,94 (м, 2H), 2,14 - 2,05 (м, 1H), 1,94 (дд, J = 12,9, 2,8 Гц, 1H), 1,85 - 1,70 (м, 1H), 1,56 (квд, J = 12,4, 3,8 Гц, 1H).
55		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[3-(трифторметокси)пропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 26) и 4-(трифторметокси)бутановая кислота (промежуточное соединение 35)	M/Z: 481, 483 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 3,22 (S6)	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d) δ 8,38-8,08 (м, 1H), 7,39 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 10,9, 2,8 Гц, 1H), 6,84 (ддд, J = 8,9, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,20 - 3,87 (м, 4H), 3,25 - 3,19 (м, 1H), 3,02 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 2,70 - 2,59 (м, 1H), 2,26 - 2,00 (м, 4H), 1,94 - 1,79 (м, 1H), 1,73-1,58 (м, 1H).

Схема для пути синтеза 42



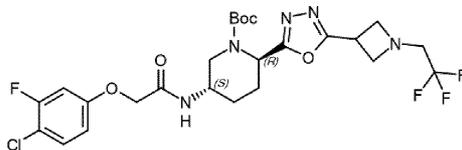
Стадия 42.а: третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-{{N'-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-карбонил]гидразинкарбонил} пиперидин-1-карбоксилат



К раствору 1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-карбоновой кислоты (74 мг, 0,405 ммоль) в безводном DMF (2 мл) добавляли HATU (185 мг, 0,486 ммоль), а затем DIPEA (0,14 мл, 0,809 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат (чистота 90%, 200 мг, 0,405 ммоль, промежуточное соединение 26) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали раствором (20 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане, затем 0-20% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 90%, 206 мг, 0,303 ммоль, выход 75%) в виде смолы бледно-желтого цвета; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,81 (с, 2H), 8,05-7,93 (м, 1H), 7,48

(т, J=8,9 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=9,0, 1,8 Гц, 1H), 4,75-4,48 (м, 3H), 3,99-3,76 (м, 2H), 3,55 (т, J=7,4 Гц, 2H), 3,17 (кв, J=10,2 Гц, 2H), 2,11-2,01 (м, 1H), 1,96-1,81 (м, 1H), 1,70-1,50 (м, 2H), 1,37 (с, 9H); M/Z: 610, 612[M+H]⁺, ESI⁺, RT=0,85 (S2).

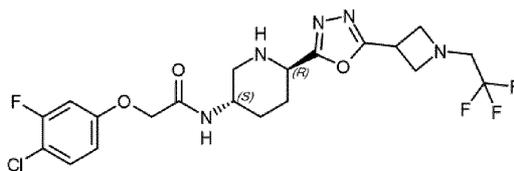
Пример 56 (стадия 42.б): третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]-2-{5-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат



Пример 56

Суспензию третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]-2-{N'-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-карбонил]гидразинкарбонил}пиперидин-1-карбоксилата (чистота 90%, 206 мг, 0,303 ммоль), K₂CO₃ (252 мг, 1,82 ммоль) и TsCl (0,012 мл, 0,910 ммоль) в ACN (1,5384 мл) перемешивали при 80°C в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли H₂O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 0,179 ммоль, выход 59%) в виде бесцветной смолы; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,48 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,87-6,79 (м, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,65-4,49 (м, 2H), 4,00-3,94 (м, 1H), 3,92 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,78 (т, J=7,7 Гц, 2H), 3,56 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 3,27 (дд, J=20,3, 10,2 Гц, 2H), 3,09-2,93 (м, 1H), 2,31-2,17 (м, 1H), 2,11-2,00 (м, 1H), 1,76 (т, J=13,7 Гц, 1H), 1,701-1,59 (м, 1H), 1,39 (с, 9H); M/Z: 592, 594[M+H]⁺, ESI⁺, RT=0,66 (S2).

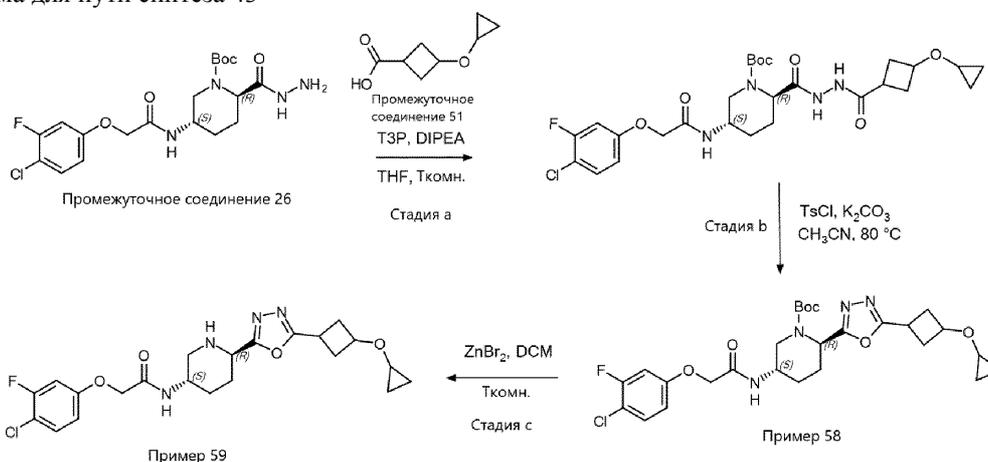
Пример 57 (стадия 42.с): 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамид



Пример 57

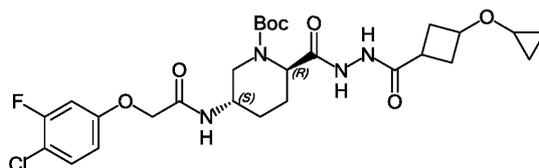
Раствор третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]-2-{5-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилата (110 мг, 0,179 ммоль, пример 56) и TFA (133 мкл, 1,79 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (3 мл) и экстрагировали DCM (2×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили с использованием разделителя фаз, концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 3) с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, 0,0478 ммоль, выход 27%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,50 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=9,0, 2,8, 1,1 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,01-3,92 (м, 1H), 3,88 (дд, J=10,4, 6,1, 2,9 Гц, 1H), 3,78 (т, J=7,7 Гц, 2H), 3,76-3,66 (м, 1H), 3,56 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,28 (кв, J=10,2 Гц, 2H), 3,00 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,83 (кв, J=6,0 Гц, 1H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,95-1,87 (м, 1H), 1,75-1,64 (м, 1H), 1,52 (квд, J=12,5, 3,9 Гц, 1H); M/Z: 492, 494[M+H]⁺, ESI⁺, RT=1,88 (S4).

Схема для пути синтеза 43



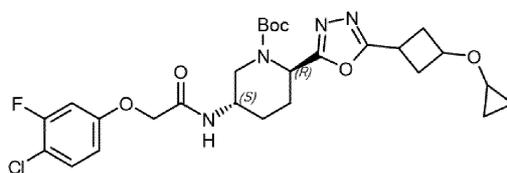
Пример 59

Стадия 43.а: третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]-2-[N'-[(3-циклопропокси)циклобутанкарбонил]гидразинкарбонил]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору 3-циклопропоксициклобутан-1-карбоновой кислоты (чистота 90%, 100 мг, 0,576 ммоль, промежуточное соединение 51) в THF (5 мл) добавляли DIPEA (302 мкл, 1,73 ммоль), ТЗР (50%, 1,0 мл, 1,73 ммоль) и третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]-2-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат (256 мг, 0,576 ммоль, промежуточное соединение 26) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая бесцветное твердое вещество. Очистка хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) давала указанное в заголовке соединение (чистота 85%, 143 мг, 0,208 ммоль, выход 36%) в виде белого твердого вещества; M/Z: 583, 585[M+H]⁺, ESI⁺, RT=3,18 (S4).

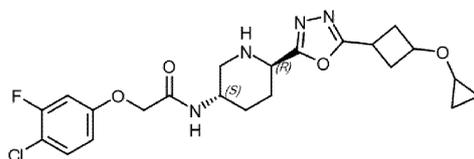
Пример 58 (стадия 43.b): третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]-2-[5-(3-циклопропоксициклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Пример 58

К раствору третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]-2-[N¹-(3-циклопропоксициклобутил)карбонил]гидразинкарбонил]пиперидин-1-карбоксилата (чистота 85%, 143 мг, 0,208 ммоль) в безводном ACN (10 мл) добавляли TsCl (79 мг, 0,417 ммоль) и K₂CO₃ (144 мг, 1,04 ммоль) и эту смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая бледно-оранжевое масло. Очистка хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) давала указанное в заголовке соединение (чистота 70%, 111 мг, 0,138 ммоль, выход 66%) в виде бесцветного твердого вещества; M/Z: 565, 567[M+H]⁺, ESI⁺, RT=3,85(S4).

Пример 59 (стадия 43.c): 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3-циклопропоксициклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид



Пример 59

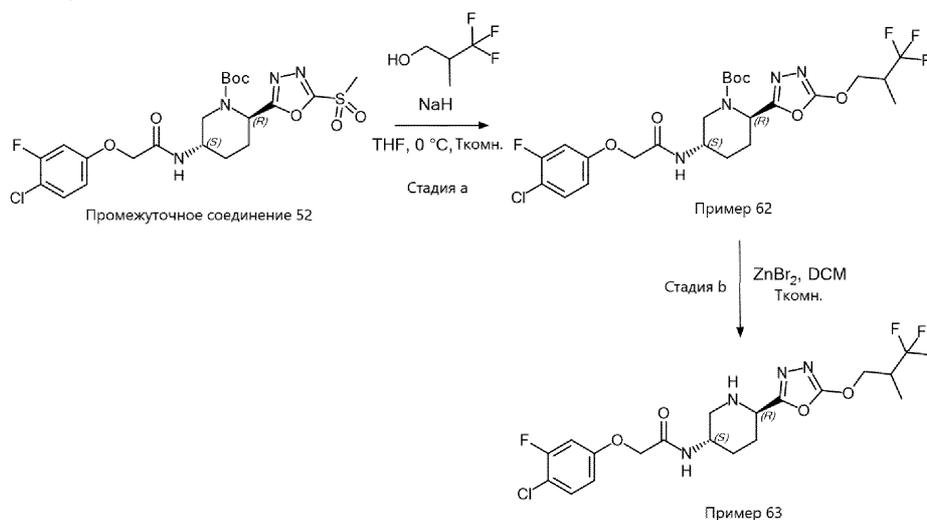
К раствору третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]-2-[5-(3-циклопропоксициклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (чистота 70%, 110 мг, 0,136 ммоль, пример 58) в DCM (5 мл) добавляли ZnBr₂ (92 мг, 0,409 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли NaHCO₃ (30 мл), экстрагировали DCM/IPA (2: 1, 2×50 мл), а объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 3) с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 0,0559 ммоль, выход 41%) в виде белого порошка; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,44-7,35 (м, 1H), 6,97 (дд, J=11,0, 2,8 Гц, 1H), 6,86 (ддд, J=8,9,2,8, 1,2 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,27-4,15 (м, 1H), 4,05-3,92 (м, 2H), 3,41-3,34 (м, 2H), 3,25-3,19 (м, 1H), 2,81-2,60(м, 3H), 2,40-2,26 (м, 2H), 2,23-2,06 (м, 2H), 1,94-1,81 (м, 1H), 1,73- 1,59 (м, 1H), 0,60-0,42 (м, 4H); M/Z: 465, 467[M+H]⁺, ESI⁺, RT=1,97 (S4).

Соединения из примеров в табл. 17 были синтезированы в соответствии с общим путем синтеза 43, как показано в примере 59, с использованием соответствующих промежуточных соединений.

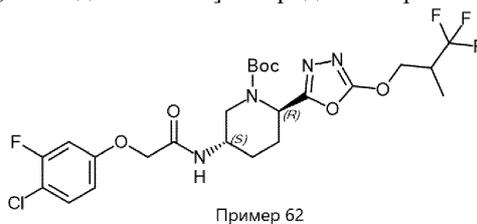
Таблица 17

Пр.	Структура	Название	Промежуточные соединения	Данные ЖХ-МС	¹ Н ЯМР
60		2-(3,4-дихлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(1S,3S)-3-(дифторметокси)циклобутан-1-карбонил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-[2-(3,4-дихлорфенокси)ацетиамидо]-2-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 27) и (1S,3S)-3-(дифторметокси)циклобутан-1-карбонилкислота	M/Z: 491, 493, 495 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,12 (S4)	¹ Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,02 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 6,99 (дд, J = 8,9, 2,9 Гц, 1H), 6,68 (т, J = 75,4 Гц, 1H), 4,68 (кв, J = 7,5 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,05 - 3,68 (м, 2H), 3,47 - 3,37 (м, 2H), 3,10 - 2,98 (м, 1H), 2,81 - 2,73 (м, 2H), 2,53 - 2,52 (м, 1H), 2,41 - 2,36 (м, 2H), 2,11 - 1,96 (м, 1H), 1,96 - 1,88 (м, 1H), 1,77 - 1,65 (м, 1H), 1,60 - 1,48 (м, 1H).
61		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(трифторметокси)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиамидо]-2-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 26) и 2-(трифторметокси)уксусная кислота	M/Z: 453, 455 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,05 (S4)	¹ Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,34 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 6,79 (дд, J = 10,3, 2,9 Гц, 1H), 6,70 (ддд, J = 8,9, 2,9, 1,2 Гц, 2H), 5,17 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,16 (дд, J = 7,8, 3,8 Гц, 1H), 4,08 (дд, J = 11,8, 7,9, 3,6 Гц, 1H), 3,32 (дд, J = 12,1, 3,2 Гц, 1H), 2,66 (дд, J = 12,1, 7,7 Гц, 1H), 2,23 - 1,93 (м, 4H), 1,71 - 1,61 (м, 1H).

Схема для пути синтеза 44



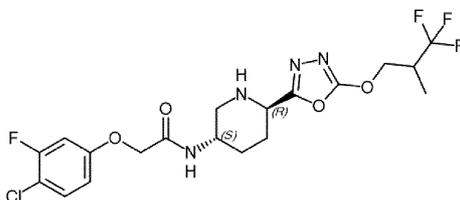
Пример 62 (стадия 44.а): третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиамидо]-2-[5-(3,3,3-трифтор-2-метилпрокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Суспензию 3,3,3-трифтор-2-метилпропан-1-ола (34 мг, 0,266 ммоль) в безводном THF при 0°C (1 мл) обрабатывали NaH (60%, 11 мг, 0,271 ммоль) и перемешивали при 0°C в атмосфере N₂ в течение 5 мин. Добавляли третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиамидо]-2-(5-метансульфонил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (71 мг, 0,133 ммоль, промежуточное соединение 52) в безводном THF (1 мл) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (1 мл) и экстрагировали EtOAc (2×3 мл).

Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (77 мг, 0,133 ммоль) с количественным выходом. Этот неочищенный материал использовали далее без очистки.

Пример 63 (стадия 44.b): 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид



Пример 63

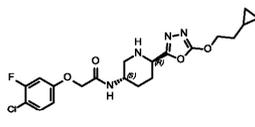
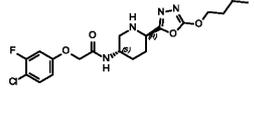
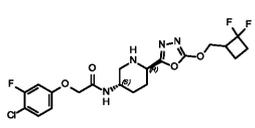
К раствору третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (77 мг, 0,133 ммоль, пример 62) в DCM (2 мл) добавляли ZnBr_2 (180 мг, 0,799 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали DCM/IPA (8: 2,2×3 мл). Объединенные органические экстракты сушили с использованием разделителя фаз, концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 3) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 94%, 7,0 мг, 0,0143 ммоль, выход 11%) в виде белого порошка; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,95 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=11,4, 2,8$ Гц, 1H), 6,85 (дд, $J=9,0, 2,8, 1,1$ Гц, 1H), 4,55 (д, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,78-3,73 (м, 1H), 3,73- 3,65 (м, 1H), 3,13-3,01 (м, 1H), 3,00-2,92 (м, 1H), 2,83-2,76 (м, 1H), 2,46-2,39 (м, 1H), 1,99-1,86 (м, 2H), 1,70-1,59 (м, 1H), 1,53-1,45 (м, 1H), 1,19 (д, $J=7,1$ Гц, 3H); M/Z : 481, 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI^+ , $\text{RT}=2,15$ (S4).

Соединения из примеров в табл. 18 были синтезированы в соответствии с общим путем синтеза 44, как показано в примере 63, с использованием соответствующих промежуточных соединений.

Таблица 18

Пр.	Структура	Название	Исходные материалы	Данные ЖХ-МС	^1H ЯМР
64		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(4,4,4-трифторбутан-2-ил)окси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-(5-метансульфонилокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 52) и 4,4,4-трифторбутан-2-ол	M/Z : 481, 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI^+ , $\text{RT} = 2,15$ (S4)	^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,78 (дд, $J = 10,3, 2,9$ Гц, 1H), 6,74 - 6,67 (м, 2H), 5,38 - 5,16 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,06 (ддкв, $J = 11,4, 7,8, 3,4$ Гц, 1H), 4,00 - 3,96 (м, 1H), 3,30 (дт, $J = 11,9, 3,7$ Гц, 1H), 2,80 - 2,67 (м, 1H), 2,68 - 2,55 (м, 1H), 2,52 - 2,43 (м, 1H), 2,08 (дт, $J = 5,8, 3,1$ Гц, 2H), 1,96 - 1,88 (м, 1H), 1,63 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 1,59 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H).
65		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3,3-трифторбутан-2-ил)окси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-(5-метансульфонилокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 52) и 3,3,3-трифторбутан-2-ол	M/Z : 463, 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI^+ , $\text{RT} = 2,00$ (S4)	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,96 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J = 11,4, 2,8$ Гц, 1H),

		дифторбутоксид-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	метансульфонил-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 52) и 3,3-дифторбутан-1-ол		6,85 (ддд, $J = 9,0$, 2,8, 1,1 Гц, 1H), 4,59 (т, $J = 6,1$ Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,01 - 2,94 (м, 1H), 2,82 - 2,75 (м, 1H), 2,44 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 2,00 - 1,86 (м, 2H), 1,68 (т, $J = 19,2$ Гц, 5H), 1,55 - 1,43 (м, 2H).
66		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-(5-метансульфонил-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 52) и (2,2-дифторциклопропил)метанол	M/Z : 461, 463 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1,99 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 7,95 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J = 11,4$, 2,8 Гц, 1H), 6,85 (ддд, $J = 9,0$, 2,8, 1,1 Гц, 1H), 4,63-4,55 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,45 - 4,37 (м, 1H), 3,80 - 3,64 (м, 2H), 3,01 - 2,93 (м, 1H), 2,83-2,74 (м, 1H), 2,45 - 2,37 (м, 1H), 2,37 - 2,27 (м, 1H), 2,00 - 1,84 (м, 2H), 1,85 - 1,72 (м, 1H), 1,71 - 1,58 (м, 2H), 1,55 - 1,41 (м, 1H).
67		N-[(3S,6R)-6-(5-бутоксид-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-(5-метансульфонил-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 52) и бутан-1-ол	M/Z : 427, 429 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,07 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7,95 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J = 11,4$, 2,8 Гц, 1H), 6,85 (ддд, $J = 9,0$, 2,8, 1,1 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,42 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,77 - 3,64 (м, 2H), 3,00-2,93 (м, 1H), 2,79 - 2,73 (м, 1H), 2,44 - 2,38 (м, 1H), 1,99 - 1,85 (м, 2H), 1,77 - 1,70 (м, 2H), 1,68 - 1,58 (м, 1H), 1,48 (квд, $J = 12,3$, 3,7 Гц, 1H), 1,40 (г, $J = 7,4$ Гц, 2H), 0,92 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H).
68		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(3,3-дифторциклопентил)окси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат	третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-(5-метансульфонил-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат	M/Z : 475, 477 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,05 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 7,95 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J = 11,4$, 2,8 Гц, 1H), 6,85 (ддд, $J = 9,0$, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,79 - 3,63 (м, 2H), 3,00 - 2,93 (м, 1H), 2,81 -

		ил)пиперидин-3-ил]ацетамид	(промежyточно е соединение 52) и 3,3-дифторциклопентан-1-ол		2,74 (м, 1H), 2,71 - 2,64 (м, 1H), 2,46 - 2,38 (м, 2H), 2,34 - 2,19 (м, 3H), 2,16 - 2,07 (м, 1H), 1,99 - 1,85 (м, 2H), 1,70 - 1,58 (м, 1H), 1,48 (квд, $J = 12,1,3,4$ Гц, 1H).
69		2-(4-хлор-3-фторфеноксиди)-N-[(3S,6R)-6-[[5-(2-циклопропилпропилокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфеноксиди)ацетамидо]-2-(5-метансульфонил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежyточно е соединение 52) и 2-циклопропилетан-1-ол	M/Z : 439, 441 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,16 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,95 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J = 11,4, 2,9$ Гц, 1H), 6,85 (дд, $J = 8,9, 1,7$ Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,46 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,78 - 3,64 (м, 2H), 3,00 - 2,93 (м, 1H), 2,81 - 2,74 (м, 1H), 2,42 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 1,98 - 1,86 (м, 2H), 1,67 (кв, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,55 - 1,41 (м, 2H), 0,82 - 0,72 (м, 1H), 0,47 - 0,39 (м, 2H), 0,15 - 0,07 (м, 2H).
70		2-(4-хлор-3-фторфеноксиди)-N-[(3S,6R)-6-[[3-(3-метилбутоксиди)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфеноксиди)ацетамидо]-2-(5-метансульфонил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежyточно е соединение 52) и 3-метилбутан-1-ол	M/Z : 441, 443 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,28 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,95 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J = 11,4, 2,8$ Гц, 1H), 6,85 (дд, $J = 9,0, 2,8, 1,1$ Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,45 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,77 - 3,63 (м, 2H), 3,00 - 2,93 (м, 1H), 2,80 - 2,73 (м, 1H), 2,46 - 2,37 (м, 1H), 1,99 - 1,85 (м, 2H), 1,68 (ткв, $J = 12,5, 6,6, 5,9$ Гц, 4H), 1,54 - 1,42 (м, 1H), 0,92 (д, $J = 6,4$ Гц, 6H).
71		2-(4-хлор-3-фторфеноксиди)-N-[(3S,6R)-6-[[5-[(2,2-дифторциклобутил)метокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфеноксиди)ацетамидо]-2-(5-метансульфонил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (промежyточно е соединение 52) и (2,2-дифторциклобутил)	M/Z : 475, 477 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,05 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,95 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J = 11,4, 2,8$ Гц, 1H), 6,85 (дд, $J = 9,0, 2,8, 1,2$ Гц, 1H), 4,60 - 4,48 (м, 4H), 3,79 - 3,63 (м, 3H), 2,96 (д, $J = 11,9$ Гц, 1H), 2,79 (с, 1H), 2,43 - 2,38 (м, 1H), 2,01 - 1,83 (м, 4H), 1,70 - 1,55 (м, 3H), 1,48 (квд, $J = 12,3, 3,7$ Гц,

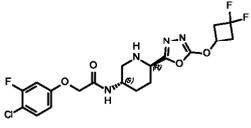
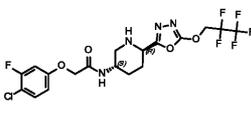
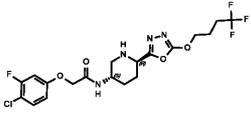
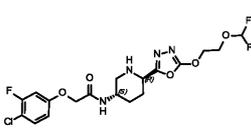
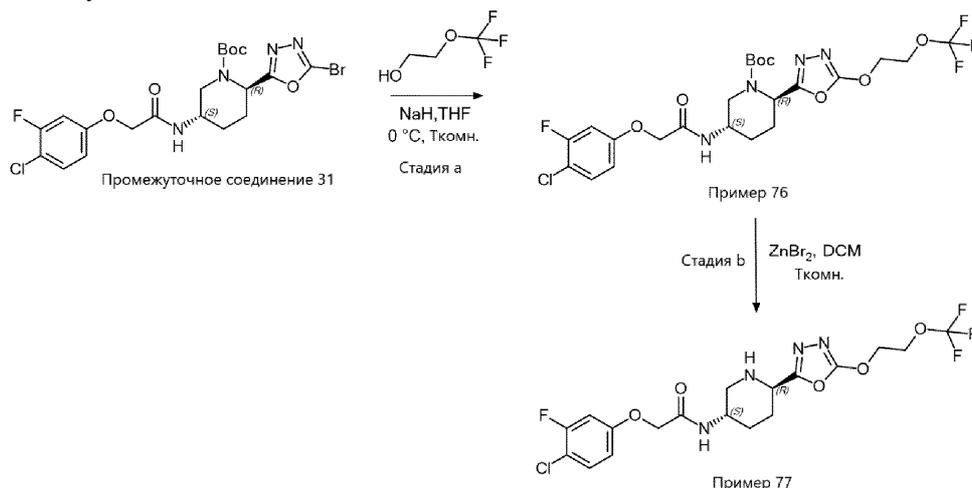
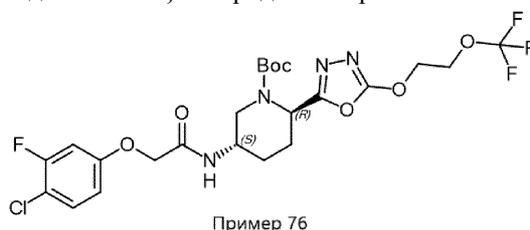
			тил)метанол		1H).
72		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,3-дифторциклобутоксид)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-(5-метансульфони-л-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточно е соединение 52) и 3,3-дифторциклобутан-1-ол	M/Z: 461, 463 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1,96 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 7,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,49 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,85(дд, J = 9,0, 2,8, 1,1 Гц, 1H), 5,20 - 5,09 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,80 - 3,64 (м, 2H), 3,25 - 3,14 (м, 2H), 3,02- 2,85 (м, 3H), 2,81 - 2,73 (м, 1H), 2,45 - 2,38 (м, 1H), 2,01 - 1,84 (м, 2H), 1,70 - 1,59 (м, 1H), 1,54 - 1,43 (м, 1H).
73		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(2,2,3,3,3-пентафторпропоксид)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-(5-метансульфони-л-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточно е соединение 52) и 2,2,3,3,3-пентафторпропан-1-ол	M/Z: 503, 505 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,29 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 10,3, 2,9 Гц, 1H), 6,74 - 6,67 (м, 2H), 4,94 - 4,86 (м, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,10 - 4,00 (м, 2H), 3,30 (дд, J = 12,0, 3,4 Гц, 1H), 2,63 (дд, J = 12,1, 7,6 Гц, 1H), 2,13- 2,02 (м, 2H), 1,98 - 1,90 (м, 1H), 1,67 - 1,61 (м, 2H).
74		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(4,4,4-трифторбутоксид)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-(5-метансульфони-л-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточно е соединение 52) и 4,4,4-трифторбутан-1-ол	M/Z: 481, 483[M+HC ₂ O ₂ H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,21 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7,94 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,49 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,89 - 6,76 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,48 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,79 - 3,64 (м, 2H), 3,01 - 2,89 (м, 1H), 2,77 (с, 1H), 2,45 - 2,38 (м, 3H), 2,06 - 1,83 (м, 4H), 1,71 - 1,58 (м, 1H), 1,56 - 1,45 (м, 1H).
75		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[[5-[2-(дифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-	третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-(5-метансульфони-л-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-	M/Z: 465, 467 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,23 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 10,3, 2,9 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,69 (дд, J = 8,9, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 6,27 (т, J = 73,4 Гц, 1H), 4,69 - 4,65 (м, 2H),
		2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	1-карбоксилат (промежуточно е соединение 52) и 2-(дифторметокси)этан-1-ол (промежуточно е соединение 39)		4,46 (с, 2H), 4,26 - 4,22 (м, 2H), 4,10 - 4,02 (м, 1H), 4,00 (дд, J = 7,6, 3,5 Гц, 1H), 3,29 (дд, J = 12,2, 3,4 Гц, 1H), 2,62 (дд, J = 12,0, 7,5 Гц, 1H), 2,11 - 2,03 (м, 2H), 1,98 - 1,89 (м, 1H), 1,69 - 1,60 (м, 2H).

Схема для пути синтеза 45

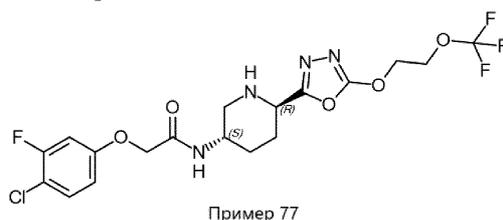


Пример 76 (стадия 45.а): третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиламино]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору 2-(трифторметокси)этанола (139 мг, 1,07 ммоль) в безводном THF (6 мл) при 0°C добавляли NaH (60%, 43 мг, 1,07 ммоль) и эту смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли раствор третбутил-(2R,5S)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 0,890 ммоль, промежуточное соединение 31) в безводном THF (6 мл) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 80%, 627 мг, 0,860 ммоль, выход 97%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (т, J=8,6 Гц, 1H), 6,91-6,61 (м, 3H), 5,48 (д, J=25,4 Гц, 1H), 4,77-4,65 (м, 2H), 4,44 (дд, J=14,2, 4,1 Гц, 2H), 4,38-4,29 (м, 2H), 4,22-4,01 (м, 2H), 3,17 (с, 1H), 2,27-2,06 (м, 1H), 1,91 (д, J=26,1 Гц, 3H), 1,45 (с, 9H); M/Z: 483, 485[M-Boc+H]⁺, ES1⁺, RT=1,11 (S2).

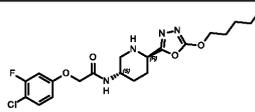
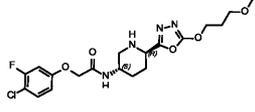
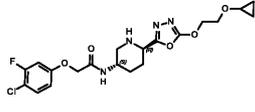
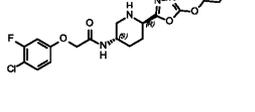
Пример 77 (стадия 45.б): 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид



К раствору третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиламино]-2-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилата (чистота 80%, 627 мг, 0,860 ммоль, пример 76) в DCM (9 мл) добавляли ZnBr₂ (581 мг, 2,58 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в H₂O (20 мл) и экстрагировали 10%IPA в DCM (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 4) с получением указанного в заголовке соединения (194 мг, 0,394 ммоль, выход 46%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,48 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,84 (м, J=9,0, 2,8, 1,1 Гц, 1H), 4,70-4,65 (м, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,49-4,44 (м, 2H), 3,79-3,73 (м, 1H), 3,73-3,65 (м, 1H), 2,96 (дд, J=11,5, 3,2 Гц, 1H), 2,79 (с, 1H), 2,47-2,38 (м, 1H), 1,99-1,84 (м, 2H), 1,69-1,58 (м, 1H), 1,54-1,44 (м, 1H); M/Z: 483, 485[M+H]⁺, ES1⁺, RT=2,19 (S4).

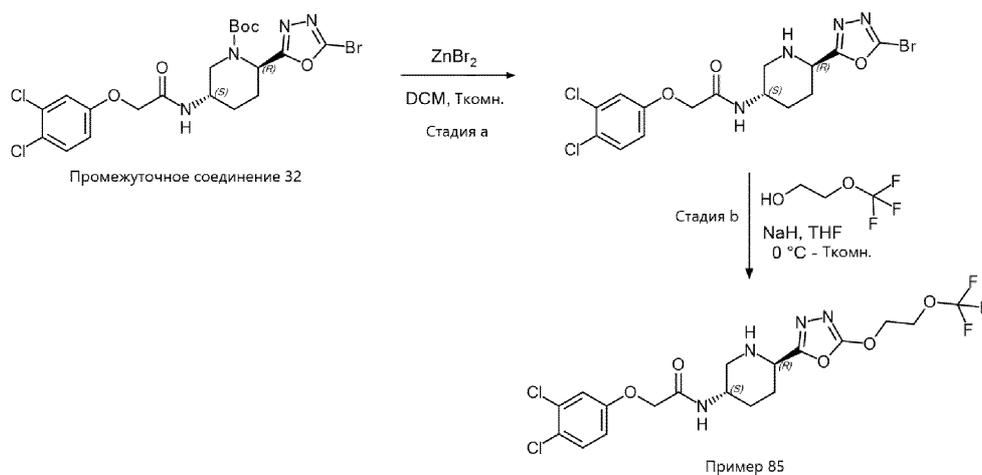
Соединения из примеров в табл. 19 были синтезированы в соответствии с общим путем синтеза 45, как показано в примере 77, с использованием соответствующих промежуточных соединений.

Таблица 19

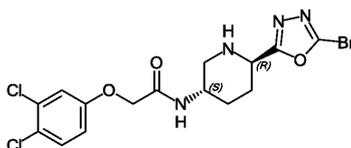
Пр.	Структура	Название	Исходные материалы	Данные ЖХ-МС	¹ Н ЯМР
78		2-(4-хлор-3-фторфеноксиди)-N-[(3S,6R)-6-[5-(2-(4-хлор-3-фторфеноксиди)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[2-(4-	M/Z: 441, 443 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,32 (S4)	¹ Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 10,3, 2,9 Гц, 1H), 6,72 - 6,62 (м, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,21 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,11 - 3,93 (м, 2H), 3,72 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,33 (дд, J = 12,0, 3,5 Гц, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,60 (дд, J = 11,9, 8,1 Гц, 1H), 2,15 - 1,86 (м, 4H), 1,64 - 1,57 (м, 1H).
79		2-(4-хлор-3-фторфеноксиди)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3-метоксипропоксиди)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфеноксиди)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (промежточно е соединение 31) и 3-метоксипропан-1-ол	M/Z: 443, 445 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1,86 (S4)	¹ Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 6,81 - 6,67 (м, 3H), 4,57 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,11 - 3,92 (м, 2H), 3,52 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,37 - 3,25 (м, 4H), 2,62 (дд, J = 12,0, 7,5 Гц, 1H), 2,19 - 1,83 (м, 6H), 1,61 (кв, J = 8,3 Гц, 1H).
80		2-(4-хлор-3-фторфеноксиди)-N-[(3S,6R)-6-[5-(2-циклопропоксиди)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфеноксиди)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (промежточно е соединение 31) и 2-циклопропоксидиан-1-ол	M/Z: 455, 457 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1,97 (S4)	¹ Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 6,81 - 6,66 (м, 3H), 4,63 - 4,57 (м, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,10 - 3,96 (м, 2H), 3,90 - 3,84 (м, 2H), 3,37 (тт, J = 6,0, 3,0 Гц, 1H), 3,28 (дд, J = 12,0, 3,4 Гц, 1H), 2,62 (дд, J = 12,0, 7,4 Гц, 1H), 2,12 - 1,86 (м, 4H), 1,67 - 1,58 (м, 1H), 0,64 - 0,47 (м, 4H).
81		2-(4-хлор-3-фторфеноксиди)-N-[(3S,6R)-6-[5-(2-этоксиди)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфеноксиди)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (промежточно е соединение 31) и 2-этоксидиан-1-ол	M/Z: 443, 445 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1,88 (S4)	¹ Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 6,81 - 6,66 (м, 3H), 4,64 - 4,57 (м, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,10 - 4,02 (м, 1H), 4,02 - 3,97 (м, 1H), 3,84 - 3,77 (м, 2H), 3,57 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 3,28 (дд, J = 12,0, 3,4 Гц, 1H), 2,62 (дд, J = 12,0, 7,5 Гц, 1H), 2,24 - 1,99 (м, 3H), 1,97 - 1,86 (м, 1H), 1,68 - 1,55 (м, 1H), 1,23 (т, J = 7,0 Гц, 3H).

82		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[[5-(2-циклобутоксизетокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточно е соединение 31) и 2-циклобутоксизетан-1-ол	M/Z: 469, 471 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,12 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 6,81 - 6,66 (м, 3H), 4,61 - 4,55 (м, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,11 - 3,94 (м, 3H), 3,74 - 3,68 (м, 2H), 1,77 - 1,60 (м, 2H), 3,28 (дд, J = 12,0, 3,4 Гц, 1H), 2,62 (дд, J = 11,9, 7,5 Гц, 1H), 2,26 - 2,16 (м, 2H), 2,11 - 1,87 (м, 6H), 1,53 - 1,47 (м, 1H).
83		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6S)-6-[[5-(2-(трифторметокси)этокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2S,5R)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточно е соединение 33) и 2-(трифторметокси)этан-1-ол	M/Z: 483, 485 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,13 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7,97 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,50 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,86 (ддд, J = 9,0, 2,8, 1,1 Гц, 1H), 4,71 - 4,67 (м, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,50 - 4,45 (м, 2H), 3,80 - 3,74 (м, 1H), 3,74 - 3,65 (м, 1H), 3,02 - 2,94 (м, 1H), 2,84 - 2,77 (м, 1H), 2,47 - 2,39 (м, 1H), 2,00 - 1,93 (м, 1H), 1,93 - 1,86 (м, 1H), 1,65 (квд, J = 12,6, 3,5 Гц, 1H), 1,50 (квд, J = 12,4, 3,8 Гц, 1H).
84		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[[5-[(4,4-дифторпентил)окси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточно е соединение 31) и 4,4-дифторпентан-1-ол	M/Z: 477, 479 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,20 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 10,3, 2,9 Гц, 1H), 6,74 - 6,66 (м, 2H), 4,52 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,10 - 4,02 (м, 1H), 3,98 (дд, J = 7,7, 3,3 Гц, 1H), 3,30 (дд, J = 12,0, 3,4 Гц, 1H), 2,62 (дд, J = 12,0, 7,6 Гц, 1H), 2,11 - 1,89 (м, 8H), 1,68 - 1,58 (м, 4H).

Схема для пути синтеза 46

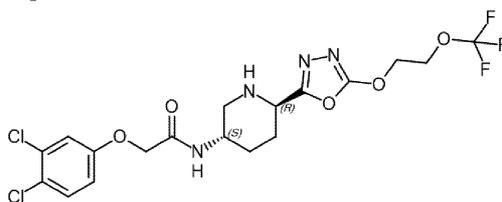


Стадия 46. а: N-[(3S,6R)-6-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-3-ил]-2-(3,4-дихлорфенокси)ацетамид



К раствору третбутил-(2*R*,5*S*)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[2-(3,4-дихлорфенокси)ацетида]пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 0,712 ммоль, промежуточное соединение 32) в DCM (10 мл) добавляли ZnBr₂ (642 мг, 2,85 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Добавляли дополнительную порцию ZnBr₂ (642 мг, 2,85 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали DCM/IPA (2:1, 3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 80%, 269 мг, 0,478 ммоль, выход 67%) в виде бледно-желтого порошка; M/Z: 451, 453, 455[M+H]⁺, ESI⁺, RT=0,77(S2).

Пример 85 (стадия 46.b): 2-(3,4-дихлорфенокси)-N-[(3*S*,6*R*)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид



Пример 85

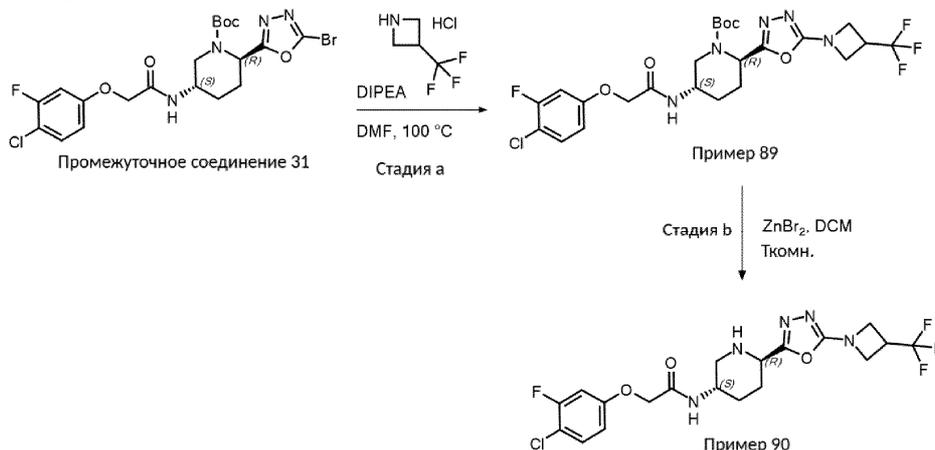
К раствору 2-(трифторметокси)этанола (43 мкл, 0,427 ммоль) в безводном THF (3 мл) при 0°C добавляли NaNH (60%, 17 мг, 0,427 ммоль) и этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли N-[(3*S*,6*R*)-6-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-3-ил]-2-(3,4-дихлорфенокси)ацетамид (чистота 80%, 200 мг, 0,355 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением оранжевого масла. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с последующей препаративной ВЭЖХ (метод 3) с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 0,0337 ммоль, выход 10%) в виде белого порошка; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,46 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=8,9, 2,9 Гц, 1H), 4,74-4,70 (м, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,46-4,42 (м, 2H), 4,01-3,93 (м, 1H), 3,92-3,87 (м, 1H), 3,24-3,18 (м, 1H), 2,66-2,57 (м, 1H), 2,19-2,06 (м, 2H), 1,91-1,80(м, 1H), 1,70-1,58 (м, 1H); M/Z: 499, 501, 503[M+H]⁺, ESI⁺, RT=2,30 (S4).

Соединения из примеров в табл. 20 были синтезированы в соответствии с общим путем синтеза 46, как показано в примере 85, с использованием соответствующих промежуточных соединений.

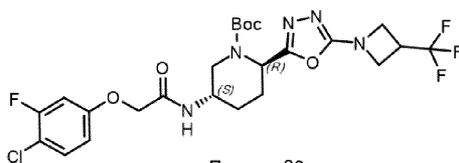
Таблица 20

Пр.	Структура	Название	Промежуточные соединения	Данные ЖХ-МС	¹ Н ЯМР
86		N-[(3S,6R)-6-[5-(2-циклопропоксиэтокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]-2-(3,4-дихлорфенокси)ацетамид	третбутил-(2R,5S)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[2-(3,4-дихлорфенокси)ацетида]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 32) и 2-циклопропоксиэтан-1-ол	M/Z: 471, 473, 475 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,11 (S4)	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,46 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 6,98 (дд, J = 8,9, 2,9 Гц, 1H), 4,62 - 4,56 (м, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,01 - 3,91 (м, 1H), 3,91 - 3,85 (м, 3H), 3,45 - 3,37 (м, 1H), 3,24 - 3,16 (м, 1H), 2,67 - 2,56 (м, 1H), 2,19 - 2,03 (м, 2H), 1,92 - 1,77 (м, 1H), 1,71 - 1,57 (м, 1H), 0,60 - 0,46 (м, 4H).
87		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(2,2-дифторциклопропокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]амино]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 31) и 2-(2,2-дифторциклопропокси)этан-1-ол (промежуточное соединение 40)	M/Z: 491, 493 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,08 (S4)	¹ Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,97 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,49 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,09 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 6,87 - 6,82 (м, 1H), 4,57 (т, J = 4,4 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,00 - 3,93 (м, 1H), 3,93 - 3,86 (м, 2H), 3,78 - 3,72 (м, 1H), 3,72 - 3,64 (м, 1H), 3,00 - 2,93 (м, 1H), 2,82 - 2,74 (м, 1H), 2,46 - 2,38 (м, 1H), 1,98 - 1,85 (м, 2H), 1,75 - 1,43 (м, 4H).
88		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[[2-(трифторметил)циклопропил]метокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]амино]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 31) и рац-[(1R,2R)-2-(трифторметил)циклопропил]метанол	M/Z: 493, 495 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,22 (S4)	¹ Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 10,3, 2,9 Гц, 1H), 6,75 - 6,65 (м, 2H), 4,49 - 4,42 (м, 3H), 4,31 (дд, J = 11,2, 7,5 Гц, 1H), 4,10 - 3,96 (м, 2H), 3,29 (дд, J = 12,0, 3,4 Гц, 1H), 2,62 (дд, J = 12,0, 7,6 Гц, 1H), 2,13 - 1,87 (м, 4H), 1,85 - 1,77 (м, 1H), 1,73 - 1,66 (м, 1H), 1,64 - 1,58 (м, 1H), 1,21 - 1,14 (м, 1H); 0,97 - 0,91 (м, 1H); 70 : 30 смесь диастереомеров.

Схема для пути синтеза 47



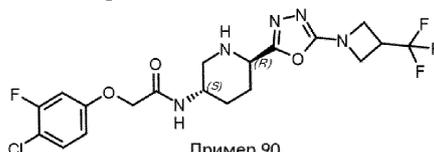
Пример 89 (стадия 47.a): третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]-2-{5-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат



Пример 89

К раствору гидрохлорида 3-(трифторметил)азетидина (60 мг, 0,371 ммоль) в безводном DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0,16 мл, 0,927 ммоль), а затем раствор третбутил-(2R,5S)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,185 ммоль, промежуточное соединение 31) в безводном DMF (1 мл) и эту смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2×30 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 87%, 117 мг, 0,176 ммоль, выход 95%) в виде коричневого масла; M/Z: 478, 480[M+H]⁺, ESI⁺, RT=1,13 (S2).

Пример 90 (стадия 47.b): 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамид



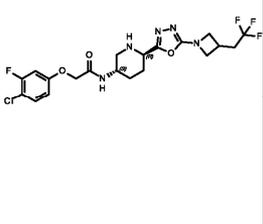
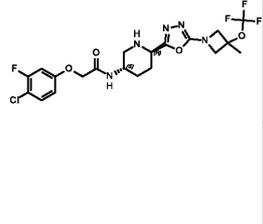
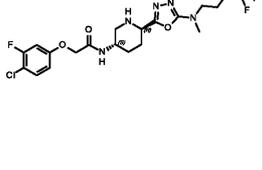
Пример 90

К раствору третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетида]-2-{5-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилата (чистота 87%, 115 мг, 0,173 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли ZnBr₂ (117 мг, 0,519 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (3 мл) и экстрагировали DCM: IPA (80:20, 3×3 мл). Объединенные органические экстракты сушили с использованием разделителя фаз и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 4) с получением указанного в заголовке соединения (37 мг, 0,0774 ммоль, выход 45%) в виде белого порошка; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,96 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,49 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,87-6,82 (м, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,37-4,30 (м, 2H), 4,10-4,04 (м, 2H), 3,85-3,75 (м, 1H), 3,75-3,64 (м, 2H), 3,01-2,94 (м, 1H), 2,75-2,67 (м, 1H), 2,47-2,37 (м, 1H), 1,97 -1,85 (м, 2H), 1,69-1,58 (м, 1H), 1,54-1,42 (м, 1H); M/Z: 480, 482[M+H]⁺, ESI⁺, RT=1,97 (S4).

Соединения из примеров в табл. 21 были синтезированы в соответствии с общим путем синтеза 47, как показано в примере 90, с использованием соответствующих промежуточных соединений.

Таблица 21

Пр.	Структура	Название	Промежуточные соединения	Данные ЖХ-МС	¹ H ЯМР
91		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-[[2-(4-	третбутил-(2R,5S)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[2-(4-	M/Z: 494, 496 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,16 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 6,83- 6,58 (м, 3H), 5,10 (т, J = 4,7 Гц, 1H), 4,50

		(трифторметокси)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 31) и 3-(трифторметокси)азетидин		- 4,43 (м, 4H), 4,30 (дд, J = 9,8, 4,6 Гц, 2H), 4,10 - 3,93 (м, 2H), 3,32 (дд, J = 12,2, 3,4 Гц, 1H), 2,60 (дд, J = 12,0, 8,1 Гц, 1H), 2,08 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 1,91 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 1,59 (с, 1H).
92		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[3-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 31) и 3-(2,2,2-трифторэтил)азетидин	M/Z: 492, 494 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,12 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,44-7,37 (м, 1H), 6,96 (дд, J = 11,0, 2,8 Гц, 1H), 6,85 (ддд, J = 9,0, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,37 - 4,31 (м, 2H), 4,02 - 3,91 (м, 3H), 3,89 - 3,82 (м, 1H), 3,25 - 3,14 (м, 2H), 2,70 - 2,57 (м, 3H), 2,15 - 2,06 (м, 2H), 1,90 - 1,78 (м, 1H), 1,69 - 1,57 (м, 1H).
93		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[3-метил-3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 31) и гидрохлорид 3-метил-3-(трифторметокси)азетидина (промежуточное соединение 36)	M/Z: 508, 510 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,16 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,35-7,23 (м, 1H), 6,84 (дд, J = 11,0, 2,8 Гц, 1H), 6,73 (ддд, J = 8,9, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,28 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 4,08 (д, J = 9,6 Гц, 2H), 3,90 - 3,79 (м, 1H), 3,79 - 3,70 (м, 1H), 3,13- 3,05 (м, 1H), 2,54 - 2,45 (м, 1H), 2,06 - 1,93 (м, 2H), 1,78 - 1,68 (м, 4H), 1,57 - 1,46 (м, 1H).
94		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[метил[2-(трифторметокси)этил]амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 31)	M/Z: 496, 498 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,1 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 10,3, 2,9 Гц, 1H), 6,72 - 6,62 (м, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,21 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 4,11 - 3,93 (м, 2H), 3,72 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,33 (дд, J = 12,0, 3,5 Гц, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,60 (дд, J = 11,9, 8,1 Гц,

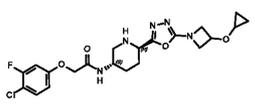
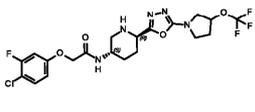
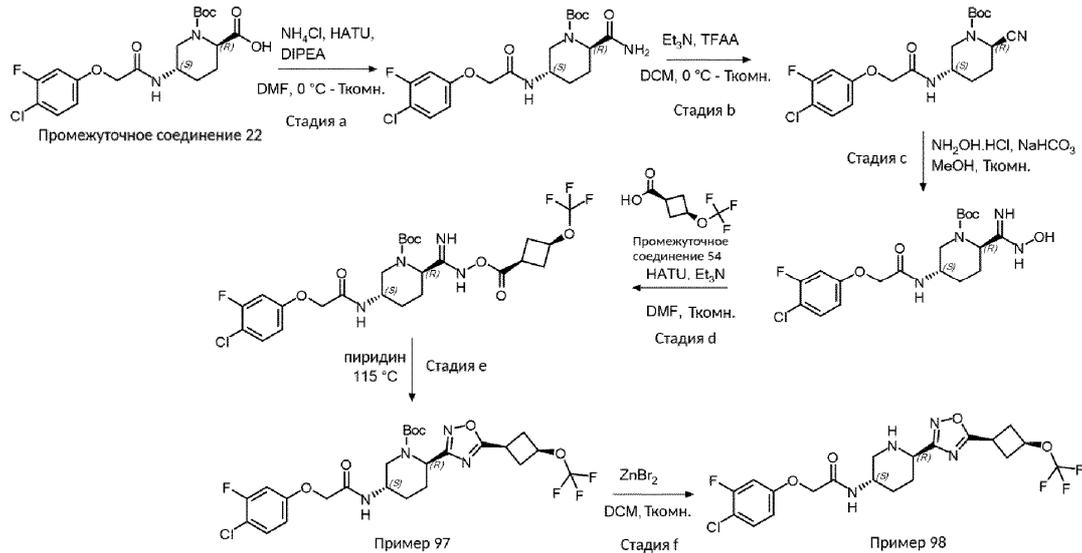
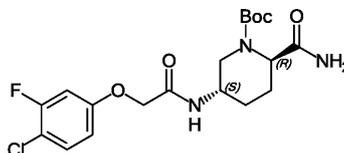
		ил]ацетамид	31) и гидрохлорид метил[2-(трифторметокси)этил]амина		1H), 2,15 - 1,86 (м, 4H), 1,64 - 1,57 (м, 1H).
95		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3-циклопропоксиазетидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточно е соединение 31) и гидрохлорид 3-циклопропоксиазетидина (промежуточно е соединение 50)	M/Z: 466, 468 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1,96 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 10,3, 2,8 Гц, 1H), 6,72 - 6,60 (м, 2H), 4,58 - 4,51 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,37 - 4,30 (м, 2H), 4,12 - 3,99 (м, 3H), 3,95 (дд, J = 8,2, 3,2 Гц, 1H), 3,35 - 3,24 (м, 2H), 2,59 (дд, J = 12,0, 8,0 Гц, 1H), 2,13- 1,85 (м, 4H), 1,62 - 1,56 (м, 1H), 0,65 - 0,46 (м, 4H).
96		2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид	третбутил-(2R,5S)-2-(5-бром-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (промежуточно е соединение 31) и гидрохлорид 3-пирролидина (трифторметокси)пирролидин а	M/Z: 508, 510 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 0,70 (S2)	

Схема для пути синтеза 48



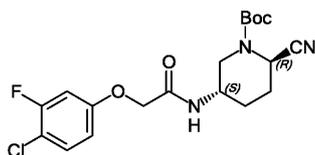
Стадия 48.а: третбутил-(2R,5S)-2-карбамоил-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору (2R,5S)-1-[(третбутоксикарбонил)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]пиперидин-

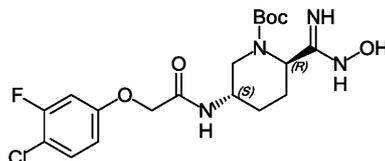
2-карбоновой кислоты (1,86 г, 4,32 ммоль, промежуточное соединение 22), NH_4Cl (253 мг, 4,73 ммоль) и DIPEA (3,1 мл, 17,7 ммоль) в безводном DMF (22 мл) при 0°C добавляли HATU (1,80 г, 4,73 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали рассолом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 80%, 2,36 г, 4,39 ммоль) с количественным выходом, в виде бесцветных кристаллов; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,99-7,93 (м, 1H), 7,47 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,08-6,99 (м, 2H), 6,81 (дд, $J=8,9, 1,9$ Гц, 1H), 4,63-4,37 (м, 3H), 3,97-3,74 (м, 2H), 3,27-3,08 (м, 1H), 1,98-1,81 (м, 2H), 1,60-1,47 (м, 2H), 1,36 (с, 9H); M/Z: 330, 332[M+H] $^+$, ESI $^+$, RT=0,88 (S2).

Стадия 48.b: третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиламино]-2-цианопиперидин-1-карбоксилат



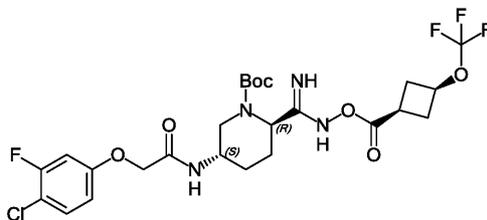
К раствору третбутил-(2R,5S)-2-карбамоил-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиламино]пиперидин-1-карбоксилата (чистота 80%, 2,17 г, 4,04 ммоль) и Et_3N (2,6 мл, 18,7 ммоль) в безводном DCM (40 мл) при 0°C добавляли TFAA (1,2 мл, 8,27 ммоль) и этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили H_2O (20 мл). Раствор разбавляли DCM (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл). Органический слой сушили с использованием разделителя фаз, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (0,94 г, 2,22 ммоль, выход 55%) в виде белого порошка; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,06 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,02 (дд, $J=11,4, 2,8$ Гц, 1H), 6,80 (дд, $J=8,9, 2,0$ Гц, 1H), 5,37-5,27 (м, 1H), 4,61-4,50 (м, 2H), 4,03-3,90 (м, 2H), 3,07-2,92 (м, 1H), 2,17-2,04 (м, 1H), 1,84-1,68 (м, 3H), 1,39 (с, 9H); M/Z: 429, 431[M+NH $_4$] $^+$, ESI $^+$, RT=3,69 (S6).

Стадия 48.c: третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиламино]-2-(N-гидроксикарбамимидаил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиламино]-2-цианопиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,21 ммоль) в MeOH (6 мл) при 0°C добавляли гидрохлорид гидроксиламина (1:1) (125 мг, 1,80 ммоль) и NaHCO_3 (225 мг, 2,68 ммоль) и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч. Полученную суспензию фильтровали под вакуумом, промывали MeOH, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 69%, 620 мг, 0,962 ммоль, выход 79%) в виде белого порошка; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,01-7,90 (м, 1H), 7,48 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=11,3, 2,9$ Гц, 1H), 6,82 (дд, $J=9,0, 2,8, 0,9$ Гц, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,62-4,51 (м, 2H), 3,95-3,78 (м, 2H), 3,19-3,11 (м, 1H), 2,00-1,82 (м, 2H), 1,75 (д, $J=16,9$ Гц, 1H), 1,59-1,47 (м, 1H), 1,37 (с, 9H); M/Z: 345, 347[M+Boc+H] $^+$, ESI $^+$, RT=0,78 (S2).

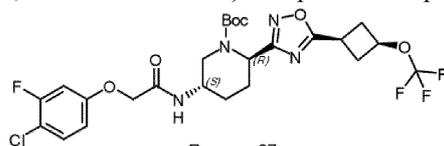
Стадия 48.d: третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиламино]-2-{N-[1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутанкарбонилокси]карбамимидаил} пиперидин-1-карбоксилат



К раствору 1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутан-1-карбоновой кислоты (90 мг, 0,489 ммоль, промежуточное соединение 54) в безводном DMF (2,5 мл) добавляли Et_3N (202 мкл, 1,45 ммоль), а затем HATU (200 мг, 0,526 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетиламино]-2-(N-гидроксикарбамимидаил)пиперидин-1-карбоксилат (чистота 69%, 310 мг, 0,481 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали рассолом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 59%, 367 мг, 0,354 ммоль, выход 74%) в виде оранжевого

масла; M/Z: 511, 513[M+H]⁺, ESI⁺, RT=1,12 (S2).

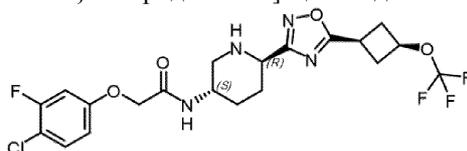
Пример 97 (стадия 48.е): третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]-2-{5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}пиперидин-1-карбоксилат



Пример 97

Раствор третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]-2-{N-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутанкарбонилокси]карбамимидами}пиперидин-1-карбоксилата (чистота 59%, 367 мг, 0,354 ммоль) в пиридине (3,5 мл) перемешивали при 115°C в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (чистота 91%, 172 мг, 0,264 ммоль, выход 74%) в виде бесцветного масла; M/Z: 593, 595[M+H]⁺, ESI⁺, RT=1,20 (S2).

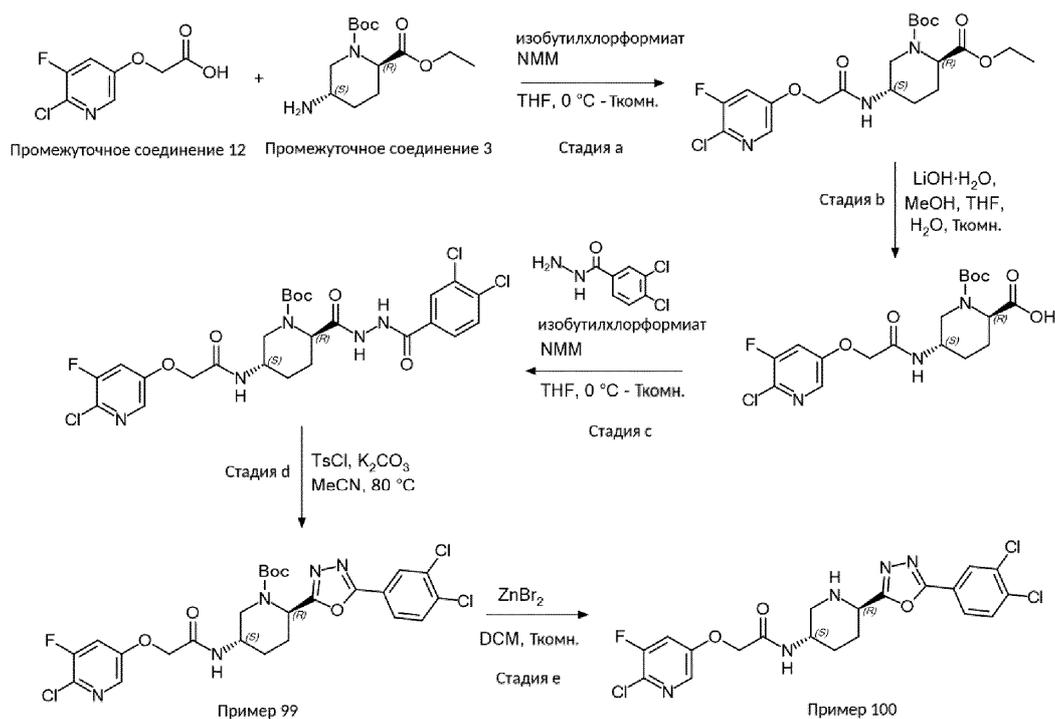
Пример 98 (стадия 48.ф): 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}пиперидин-3-ил]ацетамид



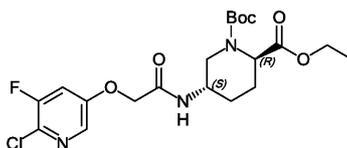
Пример 98

К раствору третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетидами]-2-{5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}пиперидин-1-карбоксилата (чистота 91%, 152 мг, 0,233 ммоль, пример 97) в безводном DCM (1,5 мл) добавляли ZnBr₂ (210 мг, 0,924 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали DCM/IPA 80:20 (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили с использованием разделителя фаз, концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 4) с получением указанного в заголовке соединения (68 мг, 0,138 ммоль, выход 59%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (т, J=8,6 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=10,3, 2,8 Гц, 1H), 6,70 (ддд, J=8,9, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 6,60-6,53 (м, 1H), 4,71 (п, J=7,6 Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,10-4,00 (м, 1H), 3,94 (дд, J=9,1, 3,0 Гц, 1H), 3,40-3,28 (м, 2H), 2,94-2,85 (м, 2H), 2,78 -2,66(м,2H), 2,64-2,57 (м, 1H), 2,18 -2,01 (м, 3H), 1,94-1,82 (м, 1H), 1,63-1,57 (м, 1H); M/Z: 493, 495[M+H]⁺, ESI⁺, RT=2,32 (S4).

Схема для пути синтеза 49

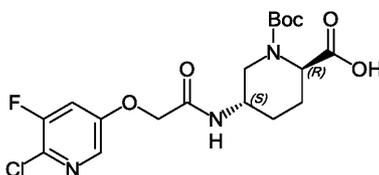


Стадия 49.а: 1-третбутил-2-этил-(2R,5S)-5-{2-[(6-хлор-5-фторпиперидин-3-ил)окси]ацетидами}пиперидин-1,2-дикарбоксилат



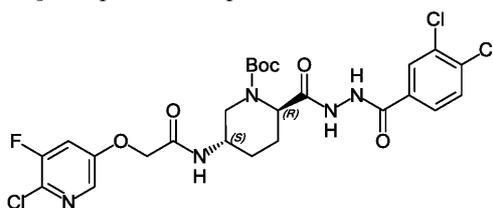
К раствору 2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]уксусной кислоты (400 мг, 1,95 ммоль, промежуточное соединение 12) в безводном THF (20 мл) при 0°C добавляли изобутилхлорформиат (0,24 мл, 1,85 ммоль), а затем NMM (0,21 мл, 1,95 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин перед добавлением 1-третбутил-2-этил-(2R,5S)-5-аминопиперидин-1,2-дикарбоксилата (530 мг, 1,95 ммоль, промежуточное соединение 3) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили H₂O (0,5 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между EtOAc (10 мл) и H₂O (10 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 90%, 805 мг, 1,58 ммоль, выход 81%) в виде грязно-белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,98 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,73 (д, J=43,3 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,28-4,16 (м, 3H), 4,10-3,86 (м, 1H), 3,24 (дд, J=39,3, 13,1 Гц, 1H), 2,15 (д, J=15,8 Гц, 1H), 2,01-1,73(м, 2H), 1,63-1,51 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,32-1,21 (м, 3H).

Стадия 49.b: (2R,5S)-1-[(третбутоксикарбонил]-5-{2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]ацетиамидо}пиперидин-2-карбоновая кислота



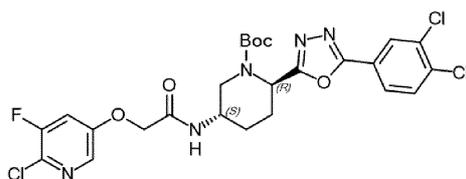
Раствор 1-третбутил-2-этил-(2R,5S)-5-{2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]ацетиамидо}пиперидин-1,2-дикарбоксилата (90% чистоты, 805 мг, 1,58 ммоль) и LiOH·H₂O (81 мг, 1,89 ммоль) в THF (2,5 мл)/MeOH (2,5 мл)/H₂O (2,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток распределяли между EtOAc (20 мл) и H₂O (20 мл). Слои разделяли и органический слой отбрасывали. Водный слой охлаждали до 0°C и подкисляли до pH 2/3, используя водный раствор 1M HCl. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×25 мл), и объединенные органические экстракты промывали H₂O (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 90%, 570 мг, 1,19 ммоль, выход 75%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=10,3, 2,3 Гц, 1H), 4,75-4,44 (м, 3H), 3,99-3,71 (м, 2H), 3,15-2,90 (м, 2H), 2,08-1,84 (м, 2H), 1,67-1,55 (м, 1H), 1,54 -1,41 (м, 1H), 1,37 (с, 9H).

Стадия 49.c: третбутил-(2R,5S)-5-{2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]ацетиамидо}-2-[N'-(3,4-дихлорбензоил)гидразинкарбонил]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору (2R,5S)-1-[(третбутоксикарбонил]-5-{2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]ацетиамидо}пиперидин-2-карбоновой кислоты (чистота 90%, 530 мг, 1,10 ммоль) в безводном THF (11 мл) при 0°C добавляли изобутил хлорформиат (0,14 мл, 1,05 ммоль), а затем NMM (0,12 мл, 1,10 ммоль). Эту смесь перемешивали в течение 15 мин перед добавлением 3,4-дихлорбензогидразида (226 мг, 1,10 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили H₂O (0,5 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между EtOAc (15 мл) и H₂O (15 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (чистота 90%, 626 мг, 0,910 ммоль, выход 82%) в виде грязно-белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,68 (с, 2H), 8,00 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,92 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,66-7,59 (м, 1H), 7,56 -7,50 (м, 1H), 7,13 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 5,00-4,82 (м, 1H), 4,58-4,46 (м, 2H), 4,28-4,08 (м, 2H), 3,33 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,25-2,16 (м, 1H), 2,09-1,84 (м, 2H), 1,83-1,71 (м, 1H), 1,54-1,44 (м, 10H).

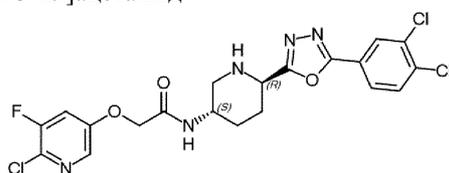
Пример 99 (стадия 49.d): третбутил-(2R,5S)-5-{2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]ацетиамидо}-2-[5-(3,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Пример 99

Суспензию третбутил-(2R,5S)-5-{2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]ацетидамо}-2-[N'-(3,4-дихлорбензоил)гидразинкарбонил]пиперидин-1-карбоксилата (601 мг, 0,971 ммоль), TsCl (555 мг, 2,91 ммоль) и K_2CO_3 (805 мг, 5,83 ммоль) в безводном ACN (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc (20 мл) и H_2O (20 мл). Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5×20 мл) и рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (40-90%EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (310 мг, 0,490 ммоль, выход 50%) в виде не совсем белого твердого вещества; 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,93-5,44 (м, 1H), 4,62-4,48 (м, 2H), 4,29-4,19 (м, 1H), 4,17-4,02 (м, 1H), 3,43-2,98 (м, 1H), 2,38-2,23 (м, 1H), 2,18 -1,91 (м, 3H), 1,50 (с, 9H).

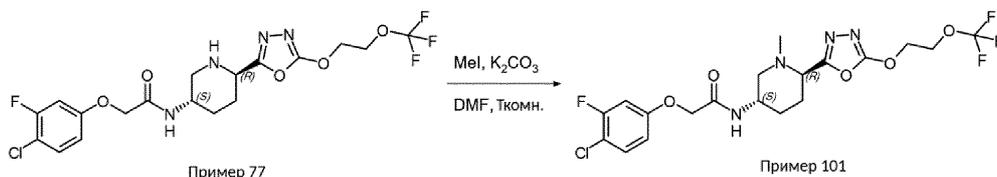
Пример 100 (стадия 49.е): 2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид



Пример 100

К раствору третбутил-(2R,5S)-5-{2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]ацетидамо}-2-[5-(3,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,250 ммоль, пример 99) в DCM (3 мл) добавляли $ZnBr_2$ (225 мг, 0,999 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 мл) и DCM/IPA (4: 1, 2 мл) и слои разделяли с использованием разделителя фаз. Органический слой концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 4) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 0,0554 ммоль, выход 22%) в виде грязно-белого порошка; 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,73 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,27-4,21 (м, 1H), 4,20-4,09 (м, 1H), 3,41 (дд, J=12,1, 3,3 Гц, 1H), 2,73 (дд, J=12,1, 7,7 Гц, 1H), 2,29-2,20 (м, 1H), 2,20-2,04 (м, 3H), 1,78-1,67 (м, 1H); M/Z: 500, 502, 504, 506[M+H]⁺, ESI⁺, RT=2,18 (S4).

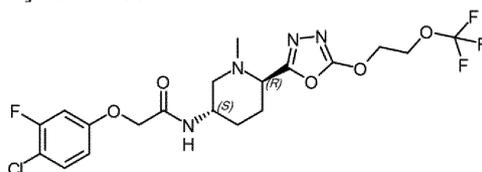
Схема для пути синтеза 50



Пример 77

Пример 101

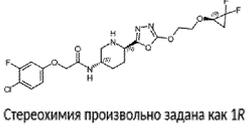
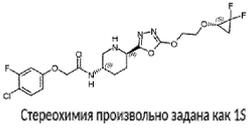
Пример 101: 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-1-метил-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид

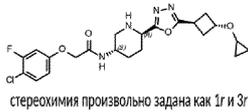
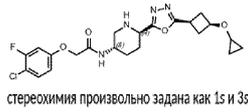
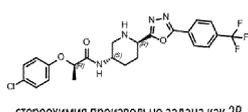


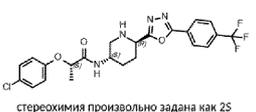
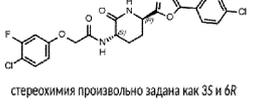
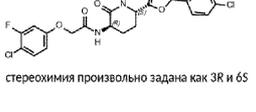
Пример 101

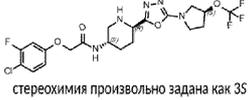
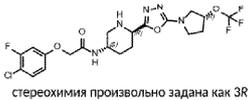
К раствору 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетида (100 мг, 0,197 ммоль, пример 77) и K_2CO_3 (57 мг, 0,413 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли MeI (134 мкл, 2,16 ммоль) и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Реакционную смесь гасили 33%-ным водным раствором NH_4OH (1 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Раствор разбавляли H_2O (30 мл), экстрагировали EtOAc (2×30 мл), а объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 5) давала указанное в заголовке соединение (36 мг, 0,0725 ммоль, выход 37%) в

Таблица 22

Пр.	Структура	Название	Промежуточное соединение и метод	Данные ЖХ-МС	¹ Н ЯМР
102	 <p>Сtereoхимия произвольно задана как 1R</p>	2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-(5-{2-[(1R)-2,2-дифторциклопропокси]этокси}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-3-ил]ацетамид (стереохимия условно обозначена как 1R)	2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(2,2-дифторциклопропокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамид (пример 87) (метод С4)	M/Z: 491, 493 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,13 (S4)	¹ Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,96 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,49 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,10 - 7,02 (м, 1H), 6,88 - 6,81 (м, 1H), 4,57 (т, J = 4,3 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,01 - 3,85 (м, 3H), 3,78 - 3,64 (м, 2H), 3,00 - 2,93 (м, 1H), 2,81 - 2,74 (м, 1H), 2,46 - 2,38 (м, 1H), 2,00 - 1,84 (м, 2H), 1,76 - 1,59 (м, 2H), 1,59 - 1,43 (м, 2H).
103	 <p>Сtereoхимия произвольно задана как 1S</p>	2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-(5-{2-[(1S)-2,2-дифторциклопропокси]этокси}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-3-ил]ацетамид (стереохимия условно обозначена как 1S)	2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(2,2-дифторциклопропокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-3-ил]ацетамид (пример 87) (метод С4)	M/Z: 491, 493 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,13 (S4)	¹ Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,96 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,49 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,10 - 7,03 (м, 1H), 6,88 - 6,80 (м, 1H), 4,57 (т, J = 4,4 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,01 - 3,85 (м, 3H), 3,79 - 3,64 (м, 2H), 3,01 - 2,92 (м, 1H), 2,82 - 2,74 (м, 1H), 2,47 - 2,38 (м, 1H), 1,99 - 1,83 (м, 2H), 1,77 - 1,58 (м,

					2H), 1,61 - 1,43 (м, 2H).
104	 <p>стереохимия произвольно задана как 1г и 3г</p>	2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-(5-[(1г,3г)-3-циклопропоксициклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-3-ил]ацетамид (стереохимия условно обозначена как 1г и 3г)	2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-(5-(3-циклопропоксициклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-3-ил]ацетамид (пример 59) (метод С3)		¹ H ЯМР (500 МГц, метанол-d4) δ 7,32-7,25 (м, 1H), 6,85 (дд, J = 11,0, 2,8 Гц, 1H), 6,74 (ддд, J = 8,9, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,35 - 4,26 (м, 1H), 3,92 - 3,82 (м, 2H), 3,61 - 3,52 (м, 1H), 3,19 - 3,17 (м, 1H), 3,14 - 3,08 (м, 1H), 2,59 - 2,48 (м, 3H), 2,47 - 2,36 (м, 2H), 2,11 - 2,04 (м, 1H), 2,03 - 1,96 (м, 1H), 1,81 - 1,72 (м, 1H), 1,60 - 1,51 (м, 1H), 0,46 - 0,39 (м, 2H), 0,39 - 0,32 (м, 2H).
105	 <p>стереохимия произвольно задана как 1s и 3s</p>	2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-(5-[(1s,3s)-3-циклопропоксициклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-3-ил]ацетамид (стереохимия произвольно обозначена как 1s и 3s)	2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-(5-(3-циклопропоксициклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-3-ил]ацетамид (пример 59) (метод С3)	M/Z: 465, 467 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,08 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, метанол-d4) δ 7,32-7,25 (м, 1H), 6,85 (дд, J = 11,0, 2,8 Гц, 1H), 6,74 (ддд, J = 8,9, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,13 - 4,04 (м, 1H), 3,91 - 3,81 (м, 2H), 3,28 - 3,22 (м, 2H), 3,13 - 3,08 (м, 1H), 2,69 - 2,61 (м, 2H), 2,56 - 2,48 (м, 1H), 2,26 - 2,18 (м, 2H), 2,10 - 2,03 (м, 1H), 2,02 - 1,95 (м, 1H), 1,80 - 1,70 (м, 1H), 1,59 - 1,50 (м, 1H), 0,46 - 0,39 (м, 2H), 0,39 - 0,33 (м, 2H).
106	 <p>стереохимия произвольно задана как 2R</p>	(2R)-2-(4-хлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-(5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-3-ил]пропанамид (стереохимия условно обозначена как	2-(4-хлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-(5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-3-ил]пропанамид (пример 4) (метод С5)	M/Z: 495, 497 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,49 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,26 - 8,16 (м, 2H), 8,04 - 7,93 (м, 3H), 7,37 - 7,29 (м, 2H), 6,97 - 6,88 (м, 2H), 4,69 (кв, J = 6,6 Гц, 1H), 4,03 - 3,95 (м, 1H), 3,73 - 3,64 (м, 1H), 2,98 - 2,92 (м, 1H), 2,44 - 2,37 (м, 1H), 2,14 - 2,06 (м, 1H), 1,96 - 1,89 (м, 1H),

		2R)			1,81 - 1,72 (м, 1H), 1,60 - 1,50 (м, 1H), 1,43 (д, J = 6,6 Гц, 3H).
107	 стереохимия произвольно задана как 2S	(2S)-2-(4-хлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(4-(трифторметил)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]пропанамид (стереохимия условно обозначена как 2S)	2-(4-хлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(4-(трифторметил)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]пропанамид (метод C5)	M/Z: 495, 497 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,51 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,25 - 8,18 (м, 2H), 8,04 - 7,94 (м, 3H), 7,37 - 7,29 (м, 2H), 6,96 - 6,89 (м, 2H), 4,68 (кв, J = 6,6 Гц, 1H), 4,02 - 3,96 (м, 1H), 3,72 - 3,63 (м, 1H), 3,03- 2,92 (м, 2H), 2,08 - 2,01 (м, 1H), 1,89 - 1,81 (м, 1H), 1,80 - 1,70 (м, 1H), 1,53- 1,45 (м, 1H), 1,43 (д, J = 6,6 Гц, 3H).
108	 стереохимия произвольно задана как 3S и 6R	2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-оксопиперидин-3-ил]ацетамид (стереохимия условно обозначена как 3S и 6R)	рац-2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-оксопиперидин-3-ил]ацетамид (пример 37) (метод C6)	M/Z: 479,2 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 3,18 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,42 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,08 - 8,03 (м, 2H), 7,72 - 7,67 (м, 2H), 7,51 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,89 (ддд, J = 9,0, 2,8, 1,1 Гц, 1H), 4,97 (дд, J = 9,5, 4,6 Гц, 1H), 4,63- 4,55 (м, 2H), 4,37 (ддд, J = 11,0, 8,2, 6,1 Гц, 1H), 2,33- 2,27 (м, 1H), 2,19 - 2,10 (м, 1H), 2,09 - 2,04 (м, 1H), 2,00 - 1,92 (м, 1H).
109	 стереохимия произвольно задана как 3R и 6S	2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3R,6S)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-оксопиперидин-3-ил]ацетамид (стереохимия условно обозначена как 3R и 6S)	рац-2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-оксопиперидин-3-ил]ацетамид (пример 37) (метод C6)	M/Z: 479,2 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 3,18 (S4)	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,42 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,10- 8,01 (м, 2H), 7,72 - 7,67 (м, 2H), 7,51 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 11,4, 2,8 Гц, 1H), 6,89 (ддд, J = 9,0, 2,8, 1,1 Гц, 1H), 4,97 (дд, J = 9,5, 4,6 Гц, 1H), 4,64 - 4,53 (м, 2H), 4,37 (ддд, J = 11,1, 8,1, 6,1 Гц, 1H), 2,33- 2,27 (м, 1H), 2,19 - 2,10 (м,

					1H), 2,09 - 2,03 (м, 1H), 1,96 (квд, J = 12,6, 3,4 Гц, 1H).
110	 <p>стереохимия произвольно задана как 3S</p>	2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-(5-[(3S)-3-(трифторметоксипирролидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил)ацетамид (стереохимия условно обозначена как 3S)	2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-(5-[3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил)ацетамид (пример 96) (метод С7)	M/Z: 508, 510 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,07 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 10,3, 2,8 Гц, 1H), 6,72 - 6,62 (м, 2H), 5,01 - 4,94 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,05 (дп, J = 11,8, 4,0, 3,4 Гц, 1H), 3,97 (дд, J = 8,3, 3,3 Гц, 1H), 3,85 - 3,63 (м, 4H), 3,33 (дд, J = 11,9, 3,4 Гц, 1H), 2,60 (дд, J = 12,0, 8,1 Гц, 1H), 2,42 - 2,31 (м, 1H), 2,30 - 2,19 (м, 1H), 2,14 - 2,02 (м, 2H), 2,00 - 1,86 (м, 2H), 1,61 - 1,52 (м, 1H).
111	 <p>стереохимия произвольно задана как 3R</p>	2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-(5-[(3R)-3-(трифторметоксипирролидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил)ацетамид (стереохимия условно обозначена как 3R)	2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-(5-[3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил)ацетамид (пример 96) (метод С7)	M/Z: 508, 510 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2,07 (S4)	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 10,3, 2,9 Гц, 1H), 6,73 - 6,60 (м, 2H), 5,02 - 4,94 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,10 - 3,93 (м, 2H), 3,81 - 3,66 (м, 4H), 3,33 (дд, J = 11,9, 3,5 Гц, 1H), 2,60 (дд, J = 11,9, 8,1 Гц, 1H), 2,41 - 2,32 (м, 1H), 2,30 - 2,19 (м, 1H), 2,15 - 1,87 (м, 4H), 1,58 - 1,52 (м, 1H).

II Анализы.

Анализ высокоинформативной микроскопией - НЕК-ATF4 High Content Imaging.

Соединения из примеров были протестированы в анализе высокоинформативной микроскопией НЕК-ATF4 High Content Imaging для оценки их фармакологической активности по предотвращению ISR, индуцированной туникамицином. Клетки НЕК293 дикого типа высевали в 384-луночные планшеты для анализа изображений с плотностью 12000 клеток на лунку в питательной среде (содержащей DMEM/F12, 10% FBS, 2 mM L-глутамина, 100 ед./мл пенициллина-100 мкг/мл стрептомицина) и инкубировали при 37°C, 5% CO₂. Через 24 ч среду заменяли на 50 мкл, в пересчете на лунку, среды для анализа (DMEM/F12, 0,3% FBS, 2 mM L-глутамина, 100 ед/мл пенициллина-100 мкг/мл стрептомицина). Соединения из примеров последовательно разбавляли DMSO, наносили на промежуточные планшеты и предварительно разбавляли аналитической средой, содержащей 3,3 мкМ туникамицина, с получением 11-кратного превышения конечной аналитической концентрации. В дополнение к области тестирования соединений из примеров планшеты также содержали несколько контрольных лунок для целей нормировки анализа, лунок, содержащих туникамицин, но не содержащих соединений из примеров (высокий контроль) а также лунок, не содержащих ни соединений из примеров, ни туникамицина (низкий контроль). Анализ начинали с переноса 5 мкл из промежуточного планшета в планшеты для анализа с последующей инкубацией в течение 6 ч при 37°C, 5% CO₂. Затем клетки фиксировали (4% PFA в PBS, 20 мин при комнатной температуре) и подвергали непосредственно иммунофлуоресцентному окрашиванию ATF4 (первичные кроличьи антитела анти ATF4, клон D4B8, Cell Signaling Technologies; вторичные козы антитела Alexa Fluor 488 против иммуноглобулинов кролика IgG (H+L), ThermoFisher Scientific). Ядра окрашивали с использованием красителя Hoechst (ThermoFisher Scientific) и получали изображения планшетов на платформе для высокоинформативной микроскопии Opera Phenix High Content imaging, имеющей длину волны возбуждения 405 и 488 нм. В конце, изображения были проанализированы с использованием сценарных алгоритмов. Основная выборка данных НЕК-ATF4 отслеживала соотношение сигналов ATF4 между ядром и цитоплазмой. Туникамицин индуцировал увеличение сигнала общего соотношения ATF4, которое предотвращалось с помощью соединений из примеров, модулирующих ISR. Кроме того, была получена выборка данных клеточного подсчета CellCount для НЕК из подсчета количества окрашенных ядер, соответствующих здоровым клеткам. Эта выборка данных служила контролем внутренней токсичности.

Приведенные здесь соединения из примеров не приводили к значительному снижению при подсчете CellCount.

Активность НЕК ATF4 протестированных соединений из примеров представлена в табл. 23 следующим образом:

+++= IC_{50} 1-500 нМ; ++= IC_{50} > 500-2000 нМ; += IC_{50} >2000-15000 нМ.

Таблица 23

Номер примера	Активность НЕК-ATF4
2	+++
7	+++
9	+++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	++
15	+++
17	+
18	++
19	++
20	+++
21	++
22	++
23	+++
24	++
25	+++
26	+
27	+++
28	+
29	++
31	+
33	+++
34	++
35	+++
36	++
37	+++
38	+
39	+
40	+++
42	+++
43	+++
44	+++
45	+++
46	+++

47	+++
48	++
50	+++
51	++
52	+++
53	+++
54	+++
55	+++
57	++
59	++
60	+++
61	+
63	++
64	+
65	++
66	++
67	+++
68	+
69	+++
70	+++
71	++
72	+
73	++
74	+++
75	+++
76	++
77	+++
78	+++
79	+
80	+++
81	++
82	+++

83	+++
84	+++
85	+++
86	+++
87	+++
88	++
90	++
91	+++
92	++
93	++
94	+
95	+++
98	+++
100	+++
101	+++
102	++
103	+++
105	++
106	+
107	+
108	+
109	+++
110	+++
111	+++
112	+++
113	+++

Протокол - термодинамическая (равновесная) растворимость в выбранном буфере.

Соединения из примеров тестировали на термодинамическую (равновесную) растворимость в выбранном аналитическом буфере. Тестируемое соединение в форме порошка отвешивали в стеклянный флакон объемом 4 мл и добавляли рассчитанный объем выбранной среды для достижения целевой концентрации теста на растворимость (1 мг/мл). Затем раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в защищенных от света условиях. Раствор фильтровали через мембрану 0,45 мкм из PTFE при температуре окружающей среды. Проводили количественное определение аликвоты полученного фильтрата с использованием метода СВЭЖХ-УФ, описанного ниже, по отношению к эталонному раствору тестируемого соединения, 0,8 мг/мл в DMSO. Составы сред: асфатный буфер 50 мМ (рН=2,0) 690 мг NaH_2PO_4 , H_2O в 200 мл ультраочищенной воды, доведенный до рН 2 с помощью 85%-ной фосфорной кислоты; ацетатный буфер 50 мМ (рН=5,5) 820 мг безводного ацетата натрия в 200 мл ультраочищенной воды, доведенный до рН 5,5 с помощью 99,8%-ной уксусной кислоты; фосфатный буфер 50 мМ (рН=7,4) 40,5 мл 0,1М раствора Na_2HPO_4 +9,5 мл 0,1М раствора NaH_2PO_4 . Аналитические условия: Анализы СВЭЖХ-УФ-МС проводили с помощью системы Waters Acquity UPLC HClass-PDA-QDa с использованием колонки Acquity VEN C18 с обращенной фазой (2,1 мм × 50 мм, 1,7 мкм; температура: 40°C) и градиента 10-95% В (А=0,1% муравьиной кислоты в H_2O ; В=0,05% муравьиной кислоты в ACN) в течение 1,8 мин, затем 100% В в течение 0,8 мин, с объемом впрыска 0,4 мкл при скорости потока 0,65 мл/мин. УФ-хроматограммы регистрировали при 220, 254 и 290 нм с использованием матричного фотодиодного детектора. Масс-спектры регистрировали в диапазоне M/Z от 150 до 900 при частоте дискретизации 10 сканирований в секунду с использованием детектора QDa. Данные интегрировали с использованием программного обеспечения Empower®3. Анализ данных: равновесную растворимость тестируемого соединения в выбранной среде рассчитывали через соотношение площади поверхности пика УФ-хроматограммы соединения в фильтрате и поверхности пика УФ-хроматограммы соединения в эталонном растворе.

Протокол - измерение влияния на канал hERG с помощью записи хвостового тока с использованием электрофизиологического метода изучения свойств ионных каналов Rapid ICE in vitro.

Эффективность соединений из примеров в ингибировании хвостового тока калиевых ERG-каналов сердца человека (hERG) оценивали в рекомбинантной клеточной линии HEK293, стабильно трансфицированной с помощью hERG cDNA с индуцибельным промотором, с использованием электрофизиологического метода изучения свойств ионных каналов Rapid ICE (rapid ion channel electrophysiology). Rapid ICE-это автоматизированный пэтч-кламп-анализ с использованием системы QPatch HTX (Sophion Biosci-

епсе A/S). Вкратце, индуцибельные клетки НЕК hERG культивировали в минимальной питательной среде с добавлением 10% FBS, 1% заменимых аминокислот, 1% пирувата натрия, 2 мМ L-глутамина, 15 мкг/мл бластицидина и 100 мкг/мл гигромицина. Индукции экспрессии канала hERG достигали путем добавления 10 мкг/мл тетрациклина за 24, 48 или 72 ч доснятия показаний.

В день эксперимента клетки отделяли с помощью TrypLE и готовили для загрузки в прибор. Клетки повторно суспендировали в 7 мл бессывороточной среды, содержащей 25 мМ буфера HEPES и ингибитор трипсина соевых бобов, и сразу же помещали в ячейку для хранения клеток в приборе. Состав внеклеточного буфера был следующим (мМ): NaCl 137, KCl 4, CaCl₂ 1,8, MgCl₂ 1,0, d-глюкоза 10, N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновая кислота (HEPES) 10, pH 7,4 с помощью 1M NaOH. Состав внутриклеточного раствора был следующим (мМ): KCl 130, MgCl₂ 1,0, этиленгликольбис(эфф-аминоэтиловый эфир)-N,N,N',N'-тетрауксусная кислота (EGTA) 5, MgATP 5, HEPES 10, pH 7,2 с помощью 1M KOH. Протокол изменения напряжения включал следующие стадии: стадия от -80 до -50 мВ в течение 200 мс, +20 мВ в течение 4,8 с, стадия до -50 мВ в течение 5 с, затем стадия до удерживающего потенциала -80 мВ. Соединения растворяли в DMSO и разбавляли внеклеточным буфером для достижения конечных анализируемых концентраций (0,3, 3 и 30 мкМ) в 0,3%DMSO. Протокол изменения напряжения запускали и во время эксперимента регистрировали в непрерывном режиме. Затем в течение 3 мин применяли несущую среду, соответствующую 0,3% DMSO во внеклеточном буфере, а затем тестируемое вещество в трех параллельных испытаниях. Стандартное время комбинированной экспозиции составляло 5 мин. Для расчета для каждой ячейки воздействия тестируемого вещества использовали среднее значение амплитуды хвостового тока, записанное из четырех последовательных импульсов изменения напряжения, путем вычисления остаточного тока (контрольный %) по сравнению с предварительным воздействием несущей среды. Данные были представлены в виде % ингибирования для каждой тестируемой концентрации, а значения IC₅₀ были оценены с использованием программного обеспечения QPatch. Были протестированы как минимум две клетки, а если результаты расходились, то даже больше.

Протокол - анализ LogD 7.4.

Фосфатный буфер (1M) разбавляли до 20 мМ деионизированной водой и доводили до pH 7,4 (±0,05) с помощью фосфорной кислоты или гидроксида натрия. Смесь 1: 1 фосфатного буфера (20 мМ) и 1-октанола насыщали путем перемешивания в течение ночи, после чего эти две фазы разделяли. С использованием автоматического жидкостного манипулятора была проведена следующая процедура: 20 мМ исходного вещества в DMSO для анализируемых и контрольных соединений были переформатированы, чтобы получить кассеты из 4 соединений на лунку, что дало окончательную концентрацию, составляющую 5 мМ на соединение. В двух параллельных экспериментах 5 мкл соединений из кассет добавляли к 495 мкл 1-октанола (насыщенного буфером), а затем 495 мкл буфера (насыщенного 1-октанолом) в 96-луночную планшете, получая конечные концентрации для инкубации 25 мкМ (максимальная концентрация в любом слое 50 мкМ, если все соединение разделено на единую матрицу). Слои смешивали путем трекратной аспирации и распределения слоев буфера и октанола друг в друге. Планшет герметично закрывали, встряхивали в течение 120 мин, а затем центрифугировали при 25°C в течение 15 мин при 4600 об/мин. Из 1-октанола и буферного слоя отбирали пробы отдельно (гарантируя отсутствие перекрестного загрязнения), и соответствующие образцы разбавляли 60:40 АСН: 0,1M ацетата аммония, pH 7,4 (содержащий внешний стандарт, сульфизоксазол, аналитическая концентрация 120 нМ) для получения конечных теоретических максимальных концентраций для слоя 1-октанола 0,025 мкМ, 0,5 мкМ и концентрации для буферного слоя 0,5 мкМ. Второй образец буфера готовили путем разбавления буферного слоя для анализа ацетонитрилом (содержащим внешний стандарт, сульфизоксазол, аналитическая концентрация 120 нМ) для получения теоретической максимальной концентрации 20 мкМ. Аналитические образцы были проанализированы с помощью ЖХ-МС/МС, а LogD рассчитали, как показано:

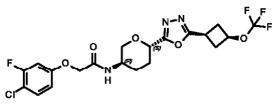
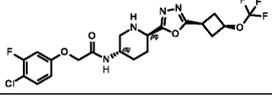
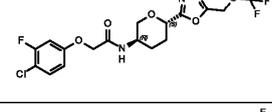
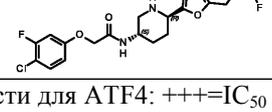
$$\text{LogD (pH 7.4)} = \text{Log} \left(\frac{\text{PA}_{\text{аналит в октанол}} / \text{PA}_{\text{ES}}}{\text{PA}_{\text{аналит в буфере}} / \text{PA}_{\text{ES}}} \right)$$

где PA - площадь пика и ES - внешний стандарт.

Биологический пример: липофильность и растворимость.

В последние годы в литературе по медицинской химии появилось множество сообщений, в которых клинический успех потенциальных лекарственных препаратов связывается с их физико-химическими свойствами. В частности, степень липофильности была выделена как важный фактор в определении общих свойств и вероятной судьбы кандидатов в лекарственные средства (29), и обычно является предпочтительным, если logD находится в диапазоне от 1 до 3. Если руководствоваться табл. 24, то выбранные соединения согласно настоящему изобретению имеют значения logD, лежащие в этом диапазоне, и в этом отношении представляют собой улучшение по сравнению с ранее описанными и подобными аналогами. Точно также низкая растворимость кандидатов в лекарственные средства была связана с повышенным риском неудач при разработке лекарств (30). Также, если руководствоваться табл. 24, то выбранные соединения из настоящего изобретения показывают более высокую растворимость в воде по сравнению со структурно подобными соединениями из уровня техники. Дополнительные данные о растворимости, относящиеся к другим соединениям из примеров, показаны в табл. 25 ниже.

Таблица 24

Номер примера	Структура	Растворимость (мкг/мл)			LogD	Актив-ность для НЕК-АТФ4*	Актив-ность для hERG**
		pH 7,4	pH 5	pH 2			
Международная заявка WO2019046779 Прим. 1		<1	<1	<1	3,6	+++	++
50		63	78	колич. #	2,7	+++	++
Международная заявка WO2019046779 Прим. 30		3	3	3	2,9	++	+++
61		90	156	907	2,3	++	++

* Категория активности для АТФ4: +++=IC₅₀ 1-500 нМ; ++=IC₅₀> 500-2000 нМ; += IC₅₀> 2000 нМ

** Категория активности для hERG: +++=IC₅₀ 1-1000 нМ; ++=IC₅₀> 1000-5000 нМ; += IC₅₀> 5000 нМ

полностью растворяется в пробе

Таблица 25

Номер примера	Растворимость (мкг/мл)		
	pH 2,0	pH 5,5	pH 7,4
5	колич. #	215	278
11	617	60	42
12	651	113	105
13	661	318	240
14	616	814	606
34	994	239	153
50	колич. #	78	63
51	945	4	2
52	839	9	7
57	колич. #	663	501
60	886	47	91
61	907	156	90
68	909	168	102
75	713	26	22
77	810	98	76
84	717	93	62
85	918	9	6
90	колич. #	294	173
95	970	378	230
98	колич. #	61	17
110	982	256	132
111	911	9	6
112	812	97	67

полностью растворяется в пробе

Биологический пример: селективность по отношению к hERG.

Удлинение интервала QT, вызванное лекарственными средствами, и появление пируэтной желудочковой тахикардии (TdP) является хорошо известным клиническим риском. Хотя эти эффекты часто являются многофакторными, существует четкий консенсус в признании роли, которую взаимодействия лекарств с K⁺ каналом сердца hERG играют в проявлении этих клинических побочных эффектов. В це-

лом широко признано, что желательно минимизировать взаимодействия молекул лекарств с K^+ каналом hERG (31). С этой целью мы стремились сбалансировать улучшения физико-химических свойств, упомянутых выше (т.е. logD и растворимости - табл. 24 и 25), с селективным модулированием ATF4 по отношению к K^+ каналу hERG.

Таблица 26

Номер примера	Активность для hERG*
2	+++
4	+++
7	+++
9	++
10	++
11	+
12	+
13	+
14	+
15	+
29	+
31	+++
33	++
35	+++
38	+
40	+++
42	++
43	+
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
50	+
52	+++
53	++
54	+++
55	+
57	+
59	+
60	+++
61	++
64	+
65	++
66	++
67	++
68	++
69	+++
70	++
71	++
72	++
75	++
76	+

77	++
78	++
79	+
80	+
81	+
82	+
83	+
84	++
85	++
86	++
87	++
88	++
90	+
91	++
92	++
93	+
94	+
95	++
98	++
100	++
101	+
102	++
103	+
105	+
106	++
108	+++
109	+++
110	+
111	++
112	+
113	++

* Категория активности для hERG: +++=IC₅₀ 1-1000 нМ; ++=IC₅₀> 1000-5000 нМ; +=IC₅₀> 5000 нМ

Если руководствоваться табл. 23, 25 и 26, то выбранные соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют предпочтительный баланс свойств, в частности, в отношении активности для НЕК ATF4 и/или растворимости и/или селективного ингибирования hERG.

Ссылки

- (1) Pakos-Zebrucka K, Koryga I, Mnich K, Lujic M, Samali A, Gorman AM. The integrated stress response. *EMBO Rep.* 2016 Oct;17(10):1374-1395. Epub 2016 Sep 14.
- (2) Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. *Biochem Soc Trans.* 2006 Feb;34(Pt 1):7-11.
- (3) Donnelly N, Gorman AM, Gupta S, Samali A. The eIF2alpha kinases: their structures and functions. *Cell Mol Life Sci.* 201 3Oct;70(19):3493-511.
- (4) Jackson RJ, Hellen CU, Pestova TV. The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010 Feb;11(2):113-27.
- (5) Lomakin IB, Steitz TA. The initiation of mammalian protein synthesis and mRNA scanning mechanism. *Nature.* 2013 Aug 15;500(7462):307-11.
- (6) Pain VM. Initiation of protein synthesis in eukaryotic cells. *Eur J Biochem.* 1996 Mar 15;236(3):747-71.

- (7) Pavitt GD. Regulation of translation initiation factor eIF2B at the hub of the integrated stress response. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2018 Nov;9(6):e1491.
- (8) Krishnamoorthy T, Pavitt GD, Zhang F, Dever TE, Hinnebusch AG. Tight binding of the phosphorylated alpha subunit of initiation factor 2 (eIF2alpha) to the regulatory subunits of guanine nucleotide exchange factor eIF2B is required for inhibition of translation initiation. *Mol Cell Biol*. 2001 Aug;21(15):5018-30.
- (9) Hinnebusch, A.G., Ivanov, I.P., & Sonenberg, N. (2016). Translational control by 5'-untranslated regions of eukaryotic mRNAs. *Science*, 352(6292), 1413 –1416.
- (10) Young, S.K., & Wek, R.C. (2016). Upstream open reading frames differentially regulate gene-specific translation in the integrated stress response. *The Journal of Biological Chemistry*, 291(33), 16927 –16935.
- (11) Lin JH, Li H, Zhang Y, Ron D, Walter P (2009) Divergent effects of PERK and IRE1 signaling on cell viability. *PLoS ONE* 4: e4170.
- (12) Tabas I, Ron D. *Nat Cell Biol*. 2011 Mar;13(3):184-90. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress.
- (13) Shore GC, Papa FR, Oakes SA. *Curr Opin Cell Biol*. 2011 Apr;23(2):143-9. Signaling cell death from the endoplasmic reticulum stress response.
- (14) Bi M, Naczki C, Koritzinsky M, Fels D, Blais J, Hu N, Harding H, Novoa I, Varia M, Raleigh J, Scheuner D, Kaufman RJ, Bell J, Ron D, Wouters BG, Koumenis C. *EMBO J*. 2005 Oct 5;24(19):3470-81 ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth.

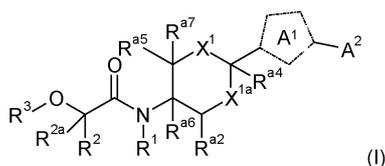
- (15) Bobrovnikova-Marjon E, Grigoriadou C, Pytel D, Zhang F, Ye J, Koumenis C, Cavener D, Diehl JA. *Oncogene*. 2010 Jul 8;29(27):3881-95. PERK promotes cancer cell proliferation and tumor growth by limiting oxidative DNA damage.
- (16) Avivar-Valderas A, Salas E, Bobrovnikova-Marjon E, Diehl JA, Nagi C, Debnath J, Aguirre-Ghiso JA. *Mol Cell Biol*. 2011 Sep;31(17):3616-29. PERK integrates autophagy and oxidative stress responses to promote survival during extracellular matrix detachment.
- (17) Blais, J. D.; Addison, C. L.; Edge, R.; Falls, T.; Zhao, H.; Kishore, W.; Koumenis, C.; Harding, H. P.; Ron, D.; Holcik, M.; Bell, J. C. *Mol. Cell. Biol*. 2006, 26, 9517 -9532. PERK-dependent translational regulation promotes tumor cell adaptation and angiogenesis in response to hypoxic stress.
- (18) Taalab YM, Ibrahim N, Maher A, Hassan M, Mohamed W, Moustafa AA, Salama M, Johar D, Bernstein L. *Rev Neurosci*. 2018 Jun 27;29(4):387-415. Mechanisms of disordered neurodegenerative function: concepts and facts about the different roles of the protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK).
- (19) Remondelli P, Renna M. *Front Mol Neurosci*. 2017 Jun 16;10:187. The Endoplasmic Reticulum Unfolded Protein Response in Neurodegenerative Disorders and Its Potential Therapeutic Significance.
- (20) Halliday M, Mallucci GR. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015 Jun;41(4):414-27. Review: Modulating the unfolded protein response to prevent neurodegeneration and enhance memory.

- (21) Halliday M, Radford H, Sekine Y, Moreno J, Verity N, le Quesne J, Ortori CA, Barrett DA, Fromont C, Fischer PM, Harding HP, Ron D, Mallucci GR. *Cell Death Dis.* 2015 Mar 5;6:e1672. Partial restoration of protein synthesis rates by the small molecule ISRIB prevents neurodegeneration without pancreatic toxicity.
- (22) Moreno JA, Radford H, Peretti D, Steinert JR, Verity N, Martin MG, Halliday M, Morgan J, Dinsdale D, Ortori CA, Barrett DA, Tsaytler P, Bertolotti A, Willis AE, Bushell M, Mallucci GR. *Nature* 2012; 485: 507–11. Sustained translational repression by eIF2alpha-P mediates prion neurodegeneration.
- (23) Skopkova M, Hennig F, Shin BS, Turner CE, Stanikova D, Brennerova K, Stanik J, Fischer U, Henden L, Müller U, Steinberger D, Leshinsky-Silver E, Bottani A, Kurdiova T, Ukropec J, Nyitrayova O, Kolnikova M, Klimes I, Borck G, Bahlo M, Haas SA, Kim JR, Lotspeich-Cole LE, Gasperikova D, Dever TE, Kalscheuer VM. *Hum Mutat.* 2017 Apr;38(4):409-425. EIF2S3 Mutations Associated with Severe X-Linked Intellectual Disability Syndrome MEHMO.
- (24) Hamilton EMC, van der Lei HDW, Vermeulen G, Gerver JAM, Lourenço CM, Naidu S, Mierzevska H, Gemke RJJ, de Vet HCW, Uitdehaag BMJ, Lissenberg-Witte BI; VWM Research Group, van der Knaap MS. *Ann Neurol.* 2018 Aug;84(2):274-288. Natural History of Vanishing White Matter.
- (25) Bugiani M, Vuong C, Breur M, van der Knaap MS. *Brain Pathol.* 2018 May;28(3):408-421. Vanishing white matter: a leukodystrophy due to astrocytic dysfunction.

- (26) Wong YL, LeBon L, Edalji R, Lim HB, Sun C, Sidrauski C. *Elife*. 2018 Feb 28;7. The small molecule ISRIB rescues the stability and activity of Vanishing White Matter Disease eIF2B mutant complexes.
- (27) Wong YL, LeBon L, Basso AM, Kohlhaas KL, Nikkel AL, Robb HM, Donnelly-Roberts DL, Prakash J, Swensen AM, Rubinstein ND, Krishnan S, McAllister FE, Haste NV, O'Brien JJ, Roy M, Ireland A, Frost JM, Shi L, Riedmaier S, Martin K, Dart MJ, Sidrauski C. *Elife*. 2019 Jan 9;8. eIF2B activator prevents neurological defects caused by a chronic integrated stress response.
- (28) Nguyen HG, Conn CS, Kye Y, Xue L, Forester CM, Cowan JE, Hsieh AC, Cunningham JT, Truillet C, Tameire F, Evans MJ, Evans CP, Yang JC, Hann B, Koumenis C, Walter P, Carroll PR, Ruggero D. *Sci Transl Med*. 2018 May 2;10(439). Development of a stress response therapy targeting aggressive prostate cancer.
- (29) Waring M, *Expert Opinion on Drug Discovery* Volume 5, 2010 - Issue 3, 235-248. Lipophilicity in Drug Discovery.
- (30) Alelyunas YW, et.al. *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 20(24) 2010, 7312-7316. Experimental solubility profiling of marketed CNS drugs, exploring solubility limit of CNS discovery candidate.
- (31) Redfern WS, et.al., *Cardiovascular Research* 58(2003), 32-45. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, причем

X^1 представляет собой $N(R^{a1})$;

X^{1a} представляет собой $CH(R^{a3})$ или $CH(R^{a3})CH_2$;

R^{a1} представляет собой H, $C(O)OC_{1-4}$ -алкил или алкил с 1-4 атомами углерода, где $C(O)OC_{1-4}$ -алкил и алкил с 1-4 атомами углерода незамещены или замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH и $O-C_{1-3}$ -алкила, причем эти заместители являются одинаковыми или разными;

R^{a2} , R^{a3} независимо выбирают из группы, состоящей из H, OH, $O-C_{1-4}$ -алкила, галогена, алкила с 1-4 атомами углерода и A^{2a} , и

R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} , R^{a7} независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, алкила с 1-4 атомами углерода и A^{2a} ,

при условии, что только один из R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} , R^{a7} представляет собой A^{2a} ,

или R^{a1} и один из R^{a2} и R^{a3} образуют метиленовую или этиленовую группу,

или R^{a1} и R^{a6} образуют этиленовую группу,

или R^{a2} и R^{a5} образуют ковалентную одинарную связь,

или R^{a5} , R^{a7} соединены с образованием оксогруппы,

A^1 представляет собой циклоалкилен с 5 атомами углерода, циклоалкенилен с 5 атомами углерода или 5-членный гетероциклен с циклическим атомом азота, содержащий двухвалентный 5-членный гетероцикл, в котором по меньшей мере один из пяти циклических атомов представляет собой атом азота, и причем это кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или азота, причем A^1 незамещен или замещен одним или несколькими R^4 , которые являются одинаковыми или разными,

каждый R^4 независимо представляет собой оксо ($=O$), где кольцо A^1 является по меньшей мере частично насыщенным, тиооксо ($=S$), где кольцо A^1 является по меньшей мере частично насыщенным, галоген, CN, OR^5 или алкил с 1-6 атомами углерода, где алкил с 1-6 атомами углерода незамещен или замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

R^5 представляет собой H или алкил с 1-6 атомами углерода, где алкил с 1-6 атомами углерода незамещен или замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

A^2 представляет собой R^{6a} или A^{2a} ,

R^{6a} представляет собой OR^{6a1} , и R^{6a1} представляет собой A^{2a} или алкил с 1-6 атомами углерода, который незамещен или замещен одним или несколькими галогенами, и/или A^{2a} , и/или одним OR^{6a3} , или R^{6a} представляет собой алкил с 1-6 атомами углерода, который незамещен или замещен одним или несколькими галогенами, и/или одним A^{2a} , и/или одним OR^{6a3} ;

R^{6a3} представляет собой H или алкил с 1-4 атомами углерода, где алкил с 1-4 атомами углерода незамещен или замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

A^{2a} представляет собой фенил; циклоалкил с 3-7 атомами углерода, бициклоалкил с 4-12 атомами углерода или 3-7-членный гетероциклил, содержащий кольцо с 3, 4, 5, 6 или 7 циклическими атомами, которое может содержать вплоть до максимального количества двойных связей, при этом кольцо представляет собой ароматическое или неароматическое кольцо, которое является насыщенным полностью, частично или ненасыщенным, причем по меньшей мере от одного циклического атома и вплоть до 4 циклических атомов заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, кислорода, азота и $=N(O)-$, и причем это кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или азота, причем A^{2a} незамещен или замещен одним или несколькими R^6 , которые являются одинаковыми или разными;

каждый R^6 независимо представляет собой R^{6b} , OH, OR^{6b} , галоген или CN, причем R^{6b} представляет собой циклопропил, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода, где R^{6b} незамещен или замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными, или два R^6 соединены, образуя вместе с атомами, к которым они присоединены, цикл A^{2b} ;

A^{2b} представляет собой фенил, циклоалкил с 3-7 атомами углерода или 3-7-членный гетероциклил, содержащий кольцо с 3, 4, 5, 6 или 7 циклическими атомами, которое может содержать вплоть до максимального количества двойных связей, при этом ароматическое или неароматическое кольцо является насыщенным полностью, частично или ненасыщенным, причем по меньшей мере от одного циклического атома и вплоть до 4 циклических атомов заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, кислорода, азота и $=N(O)-$, и причем это кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или азота, причем A^{2b} незамещен или замещен одним или несколькими R^7 , которые являются одинаковыми или разными;

каждый R^7 независимо представляет собой алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода незамещены или замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

R^1 представляет собой H или алкил с 1-4 атомами углерода, причем алкил с 1-4 атомами углерода незамещен или замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

R^2 представляет собой H, F или алкил с 1-4 атомами углерода, где алкил с 1-4 атомами углерода незамещен или замещен одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными; и R^3 представляет собой A^3 , алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода незамещены или замещены одним или несколькими R^8 , которые являются одинаковыми или разными, или R^2 и R^3 соединены, образуя вместе с атомом кислорода и атомом углерода, к которым они присоединены, цикл A^{3a} , причем A^{3a} представляет собой 7-12-членный гетеробициклил, содержащий гетероциклическую систему из двух колец с 7-12 атомами в кольце, где по меньшей мере один циклический атом является общим для обоих колец, и которая может содержать вплоть до максимального количества двойных связей, где ароматическое или неароматическое кольцо является насыщенным полностью, частично или ненасыщенным, причем по меньшей мере от одного циклического атома до 6 циклических атомов заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, кислорода, азота, и $=N(O)$, и причем это кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или азота, где 7-12-членный гетеробициклил незамещен или замещен одним или

несколькими R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{2a} представляет собой H или F;

каждый R^8 независимо представляет собой галоген, CN, C(O)OR⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)N(R^{9a}R^{9a}), S(O)₂N(R^{9a}R^{9a}), S(O)N(R^{9a}R^{9a}), S(O)₂R⁹, S(O)R⁹, N(R⁹)S(O)₂N(R^{9a}R^{9b}), SR⁹, N(R^{9a}R^{9a}), NO₂, OC(O)R⁹, N(R⁹)C(O)R^{9a}, N(R⁹)SO₂R^{9a}, N(R⁹)S(O)R^{9a}, N(R⁹)C(O)N(R^{9a}R^{9b}), N(R⁹)C(O)OR^{9a}, OC(O)N(R^{9a}R^{9a}) или A³;

R^9 , R^{9a} , R^{9b} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила с 1-6 атомами углерода, алкенила с 2-6 атомами углерода и алкинила с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода незамещены или замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными, или одним OH, или одним ОС₁₋₄-алкилом, или одним A³;

каждый A³ независимо представляет собой фенил, нафтил, циклоалкил с 3-7 атомами углерода, 3-7-членный гетероцикл, содержащий кольцо с 3, 4, 5, 6 или 7 циклическими атомами, которое может содержать вплоть до максимального количества двойных связей, где ароматическое или неароматическое кольцо является насыщенным полностью, частично или ненасыщенным, причем по меньшей мере от одного циклического атома и вплоть до 4 циклических атомов заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы, -S(O)-, -S(O)₂-, кислорода, азота и =N(O)-, и причем это кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или азота, или 7-12-членный гетеробифенил, содержащий гетероциклическую систему из двух колец с 7-12 атомами в кольце, где по меньшей мере один циклический атом является общим для обоих колец, и которая может содержать вплоть до максимального количества двойных связей, где ароматическое или неароматическое кольцо является насыщенным полностью, частично или ненасыщенным, причем по меньшей мере от одного циклического атома до 6 циклических атомов заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы, -S(O)-, -S(O)₂-, кислорода, азота и =N(O), и причем это кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или азота, причем A³ незамещен или замещен одним или несколькими R^{10} , которые являются одинаковыми или разными;

каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, CN, C(O)OR¹¹, OR¹¹, C(O)R¹¹, C(O)N(R^{11a}R^{11a}), S(O)₂N(R^{11a}R^{11a}), S(O)N(R^{11a}R^{11a}), S(O)₂R¹¹, S(O)R¹¹, N(R¹¹)S(O)₂N(R^{11a}R^{11b}), SR¹¹, N(R^{11a}R^{11a}), NO₂, OC(O)R¹¹, N(R¹¹)C(O)R^{11a}, N(R¹¹)S(O)₂R^{11a}, N(R¹¹)S(O)R^{11a}, N(R¹¹)C(O)OR^{11a}, N(R¹¹)C(O)N(R^{11a}R^{11b}), OC(O)N(R^{11a}R^{11a}), оксо (=O), где цикл A³ является по меньшей мере частично насыщенным, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода незамещены или замещены одним или несколькими R^{12} , которые являются одинаковыми или разными;

R^{11} , R^{11a} , R^{11b} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила с 1-6 атомами углерода, алкенила с 2-6 атомами углерода и алкинила с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода незамещены или замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными;

каждый R^{12} независимо представляет собой галоген, CN, C(O)OR¹³, OR¹³, C(O)R¹³, C(O)N(R^{13a}R^{13a}), S(O)₂N(R^{13a}R^{13a}), S(O)N(R^{13a}R^{13a}), S(O)₂R¹³, S(O)R¹³, N(R¹³)S(O)₂N(R^{13a}R^{13b}), SR¹³, N(R^{13a}R^{13a}), NO₂, OC(O)R¹³, N(R¹³)C(O)R^{13a}, N(R¹³)SO₂R^{13a}, N(R¹³)S(O)R^{13a}, N(R¹³)C(O)N(R^{13a}R^{13b}), N(R¹³)C(O)OR^{13a} или OC(O)N(R^{13a}R^{13a});

R^{13} , R^{13a} , R^{13b} независимо выбирают из группы, состоящей из H, алкила с 1-6 атомами углерода, алкенила с 2-6 атомами углерода и алкинила с 2-6 атомами углерода, причем алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода и алкинил с 2-6 атомами углерода незамещены или замещены одним или несколькими галогенами, которые являются одинаковыми или разными.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^1 представляет собой H.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^{2a} представляет собой H.

4. Соединение по любому одному из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 представляет собой NH или N-C₁₋₄-алкил, где C₁₋₄-алкил незамещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH и O-C_{1,3}-алкила, причем эти заместители являются одинаковыми или разными.

5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 представляет собой NH, N(CH₃), N(CH₂CH₃) или N(CH₂CH₂OCH₃).

6. Соединение по п.5, причем X^1 представляет собой NH.

7. Соединение по любому одному из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^{a2} , R^{a3} независимо выбирают из группы, состоящей из H, OH; O-C₁₋₄-алкила, галогена, алкила с 1-4 атомами углерода и A^{2a}, и R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} , R^{a7} независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, алкила с 1-4 атомами углерода и A^{2a}, при условии, что только один из R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} , R^{a7} представляет собой A^{2a},

или R^{a5} , R^{a7} соединены с образованием оксогруппы.

8. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} , R^{a7} представляют собой H, или в котором R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} , R^{a6} представляют собой H, и R^{a5} , R^{a7} соединены с образованием оксогруппы.

9. Соединение по любому одному из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} , R^{a5} , R^{a6} , R^{a7} представляют собой H.

10. Соединение по любому одному из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где A^1 представляет собой 5-членный гетероциклен с циклическим атомом азота, содержащий двухвалентный 5-членный гетероцикл, в котором по меньшей мере один из пяти циклических атомов представляет собой атом азота, и причем это кольцо связано с остальной частью молекулы через атом углерода или азота и причем A^1 незамещен или замещен одним или несколькими R^4 , которые являются одинаковыми или разными.

11. Соединение по любому одному из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, причем A^1 представляет собой 5-членный гетероциклен, содержащий циклический атом азота, выбранный из группы двухвалентных гетероциклов, состоящей из оксадиазола, имидазола, имидазолидина, пиразола и триазола, и причем A^1 незамещен или замещен одним или несколькими R^4 , которые являются одинаковыми или разными.

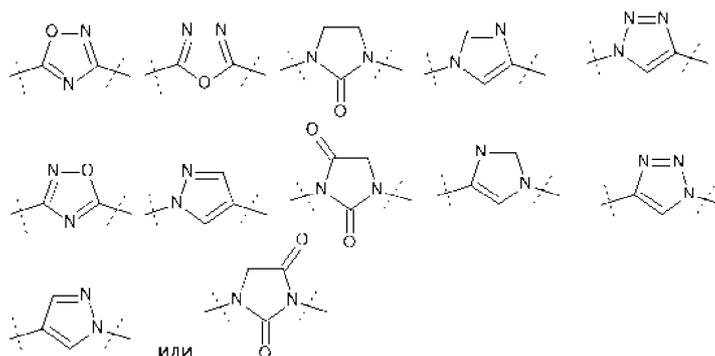
12. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где A^1 представляет собой оксадиазол и где A^1 незамещен или замещен одним или несколькими R^4 , которые являются одинаковыми или разными.

13. Соединение по любому одному из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где A^1 является незамещенным или замещенным одним или двумя R^4 , которые являются одинаковыми или разными.

14. Соединение по п.13 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором A^1 является незамещенным.

15. Соединение по любому одному из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой оксо, где кольцо является по меньшей мере частично насыщенным.

16. Соединение по любому одному из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где A^1 представляет собой



17. Соединение по любому одному из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где A^2 представляет собой R^{6a} .

18. Соединение по п.17 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^{6a} представляет собой алкил с 1-6 атомами углерода, незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами и/или одним OR^{6a3} , или R^{6a} представляет собой OR^{6a1} .

19. Соединение по п.18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{6a1} представляет собой алкил с 1-6 атомами углерода, незамещенный или замещенный одним или несколькими F и/или одним OR^{6a3} .

20. Соединение по любому одному из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, причем A^2 представляет собой A^{2a} .

21. Соединение по п.20 или его фармацевтически приемлемая соль, причем A^{2a} представляет собой фенил, циклобутил, азетидинил, пирролидинил или 5-6-членный ароматический гетероциклический гетероцикл, являющийся производным от цикlopentadiенила или бензола, где по меньшей мере один атом углерода заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из серы, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, кислорода, азота и $=N(O)-$, и причем A^{2a} незамещен или замещен одним или несколькими R^6 , которые являются одинаковыми или разными.

22. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, где A^{2a} представляет собой пирридил, пиразинил, пиридазинил, пиразолил или 1,2,4-оксадиазолил, и причем A^{2a} незамещен или замещен одним или несколькими R^6 , которые являются одинаковыми или разными.

23. Соединение по любому одному из пп.1-16, 20 и 22 или его фармацевтически приемлемая соль, причем A^{2a} замещен одним или двумя R^6 , которые являются одинаковыми или разными.

24. Соединение по любому одному из пп.1-16, 20-23 или его фармацевтически приемлемая соль, причем каждый R^6 независимо представляет собой F, Cl, CF_3 , OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2CF_3 , O-циклопропил или циклопропил.

25. Соединение по любому одному из пп.1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, причем R^2 представляет собой CH_3 , F или H.

26. Соединение по п.25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H.

27. Соединение по любому одному из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой A^3 .

28. Соединение по любому одному из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где A^3 представляет собой фенил, пиридил, пиразинил, пиримидазил, циклопропил, циклобутил или циклогексил, и причем A^3 незамещен или замещен одним или несколькими R^{10} , которые являются одинаковыми или разными.

29. Соединение по п.28 или его фармацевтически приемлемая соль, где A^3 представляет собой фенил и где A^3 незамещен или замещен одним или несколькими R^{10} , которые являются одинаковыми или разными.

30. Соединение по любому одному из пп.1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где A^3 замещен одним, двумя или тремя R^{10} , которые являются одинаковыми или разными.

31. Соединение по п.30 или его фармацевтически приемлемая соль, где A^3 замещен одним или двумя R^{10} , которые являются одинаковыми или разными.

32. Соединение по любому одному из пп.1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 и R^3 соединены вместе с атомом кислорода и углерода, к которым они присоединены, с образованием дигидробензопиранового кольца, причем это кольцо незамещено или замещено одним или несколькими R^{10} , которые являются одинаковыми или разными.

33. Соединение по п.32 или его фармацевтически приемлемая соль, где дигидробензопирановое кольцо замещено одним или двумя R^{10} , которые являются одинаковыми или разными.

34. Соединение по любому одному из пп.1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} независимо представляет собой F, Cl, Br, CN, CHF_2 , CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , $CH=O$, CH_2OH или CH_3 .

35. Соединение по любому одному из пп.1-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{a1} представляет собой H или алкил с 1-4 атомами углерода, где алкил с 1-4 атомами углерода незамещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, OH и O- C_{1-3} -алкила, причем эти заместители являются одинаковыми или разными.

36. Соединение по п.35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{a1} представляет собой H, CH_3 или CH_2CH_3 .

37. Соединение по любому одному из пп.1-36 или его фармацевтически приемлемая соль, где это соединение представляет собой

третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-{5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат;

2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;

третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлорфенокси)пропанамидо]-2-{5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат;

2-(4-хлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]пропанамид;

N-[(3R,6S)-6-{5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]-2-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутокси]ацетамид;

третбутил-(2R,5S)-5-{2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]ацетамидо}-2-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат;

2-[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)окси]-N-[(3S,6R)-6-{5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;

третбутил-(2R,5S)-5-[2-(3,4-дихлорфенокси)ацетамидо]-2-{5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат;

2-(3,4-дихлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;

2-[3-хлор-4-(трифторметил)фенокси]-N-[(3S,6R)-6-{5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;

2-[4-хлор-3-(дифторметил)фенокси]-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;

2-(4-хлор-3-метилфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;

2-(3,4-диметилфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;

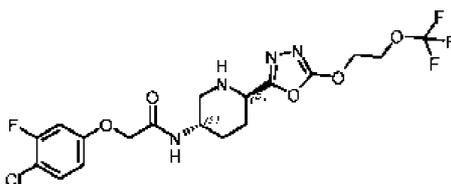
N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]-2-[[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]окси]ацетамид;

2-[3-метокси-4-(трифторметил)фенокси]-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;

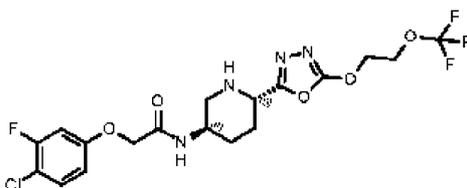
третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-{5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 N-[(3S,6R)-6-{5-(5-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-(5-хлорпиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-(4-хлор-3-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[3-(трифторметокси)пропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-{5-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[5-(3-циклопропоксициклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил] пиперидин-1-карбоксилат;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-(3-циклопропоксициклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 2-(3,4-дихлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(1s,3s)-3-(дифторметокси)циклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(трифторметокси)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-[5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил] пиперидин-1-карбоксилат;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-(3,3,3-трифтор-2-метилпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(4,4,4-трифторбутан-2-ил)окси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-(3,3-дифторбутоксид)-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 N-[(3S,6R)-6-(5-бутоксид)-1,3,4-оксадиазол-2-ил] пиперидин-3-ил]-2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамид;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(3,3-дифторциклопентил)окси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-(2-циклопропилэтоксид)-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-(3-метилбутоксид)-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(2,2-дифторциклобутил)метокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-(3,3-дифторциклобутоксид)-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-(4,4,4-трифторбутоксид)-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(дифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-{5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этоксид]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-(пентилоксид)-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;
 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-(3-метоксипропокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-3-ил]ацетамид;

- 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(2-этоксиэтокси)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид;
- 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3R,6S)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;
- 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(4,4-дифторпентил)окси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;
- 2-(3,4-дихлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;
- 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-(5-{[2-(трифторметил)циклопропил]метокси}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-3-ил]ацетамид;
- третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-{5-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиперидин-1-карбоксилат;
- 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;
- 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;
- 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[3-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;
- 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[3-метил-3-(трифторметокси)азетидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;
- 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3-циклопропоксиазетидин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид;
- 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;
- третбутил-(2R,5S)-5-[2-(4-хлор-3-фторфенокси)ацетамидо]-2-{5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил} пиперидин-1-карбоксилат;
- 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(1s,3s)-3-(трифторметокси)циклобутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;
- третбутил-(2R,5S)-5-{2-[(6-хлор-5-фторпиперидин-3-ил)окси]ацетамидо}-2-[5-(3,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат;
- 2-[(6-хлор-5-фторпиперидин-3-ил)окси]-N-[(3S,6R)-6-[5-(3,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]ацетамид;
- 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-1-метил-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;
- 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(1r,3r)-3-циклопропоксициклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;
- 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(1s,3s)-3-циклопропоксициклобутил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;
- (2R)-2-(4-хлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]пропанамида;
- (2S)-2-(4-хлорфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]пропанамида;
- 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-оксопиперидин-3-ил]ацетамид;
- 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3R,6S)-6-[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-2-оксопиперидин-3-ил]ацетамид;
- 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(3S)-3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;
- 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(3R)-3-(трифторметокси)пирролидин-1-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид;
- N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]-2-[4-(трифторметил)фенокси]ацетамид;
- 2-[3-хлор-4-(дифторметил)фенокси]-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид; или
- 2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенокси]-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид.
38. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединением является 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид.
39. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединением является 2-(4-хлор-3-фторфенокси)-N-[(3R,6S)-6-{5-[2-(трифторметокси)этокси]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}]пиперидин-3-ил]ацетамид.

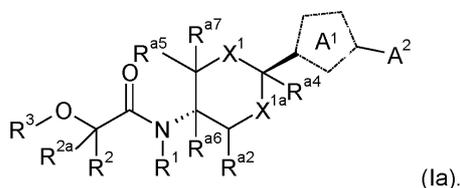
40. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



41. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



42. Соединение по любому одному из пп.1-41 или его фармацевтически приемлемая соль, причем это соединение имеет формулу (1a)



43. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в любом одном из пп.1-42, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

44. Лекарственное средство, содержащее соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в любом одном из пп.1-42, или фармацевтическую композицию по п.43 для лечения или предотвращения одного или нескольких заболеваний или расстройств, связанных с интегрированной реакцией на стресс.

45. Лекарственное средство, содержащее соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в любом одном из пп.1-42, или фармацевтическую композицию по п.43 для лечения или предотвращения одного или нескольких заболеваний или расстройств, выбранных из группы, состоящей из лейкодиistroфий, синдрома умственной отсталости, нейродегенеративных заболеваний и расстройств, неопластических заболеваний, инфекционных заболеваний, воспалительных заболеваний, заболеваний опорно-двигательного аппарата, метаболических заболеваний, глазных заболеваний, а также заболеваний, выбранных из группы, состоящей из фиброза органов, хронических и острых заболеваний печени, хронических и острых заболеваний легких, хронических и острых заболеваний почек, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистых заболеваний, аритмий, атеросклероза, повреждения спинного мозга, ишемического инсульта и невропатической боли.

