

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490495 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.06.03

(22) Дата подачи заявки  
2022.08.17

(51) Int. Cl. *A61K 31/33* (2006.01)  
*A61K 31/435* (2006.01)  
*C07D 295/26* (2006.01)  
*A61K 31/44* (2006.01)

(54) АРИЛСУЛЬФОНИЛ(ГИДРОКСИ)ПИПЕРИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ CCR6

(31) 63/234,271; 63/354,906

(32) 2021.08.18; 2022.06.23

(33) US

(86) PCT/US2022/075045

(87) WO 2023/023532 2023.02.23

(88) 2023.05.04

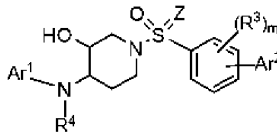
(71) Заявитель:  
КЕМОСЕНТРИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Чжан Пэнле, Маршалл Дэниел Р., Рот  
Ховард С., Харланд Обри, Ян Цзюй,  
Лэндж Кристофер У., Луи Ребекка М.,  
Красински Энтони (US)

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

(57) Представлены соединения формулы (A), которые применимы в лечении заболеваний или состояний, по меньшей мере частично модулируемых с помощью CCR6.



A1

202490495

202490495

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580465EA/019

### АРИЛСУЛЬФОНИЛ(ГИДРОКСИ)ПИПЕРИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ CCR6

#### ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета согласно § 119(e) 35 U.S.C на основании предварительной заявки на патент США № 63/234271, поданной 18 августа 2021 г., и предварительной заявки на патент США № 63/354906, поданной 23 июня 2022 г., раскрытие каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

#### ЗАЯВЛЕНИЕ О ПРАВАХ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ, СДЕЛАННЫЕ В РАМКАХ СПОНСИРУЕМЫХ НА ФЕДЕРАЛЬНОМ УРОВНЕ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК

[0002] НЕ ПРИМЕНИМО

ССЫЛКА НА "ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ", ТАБЛИЦУ ИЛИ  
ПРИЛОЖЕНИЕ К ПЕРЕЧНЮ КОМПЬЮТЕРНЫХ ПРОГРАММ,  
ПРЕДСТАВЛЕННОЕ НА КОМПАКТ-ДИСКЕ

[0003] НЕ ПРИМЕНИМО

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Хемокины являются хемотаксическими цитокинами, которые высвобождаются широким рядом клеток для привлечения макрофагов, Т-клеток, эозинофилов, базофилов и нейтрофилов в участки воспаления (рассмотрено в Schall, *Cytokine*, 3:165-183 (1991), Schall, et al., *Curr Opin. Immunol.* 6:865-873 (1994) и Murphy, *Rev. Immun.*, 12:593-633 (1994)). В дополнение к стимуляции хемотаксиса хемокинами могут быть селективно индуцированы другие изменения в восприимчивых клетках, в том числе изменения формы клетки, временные повышения концентрации внутриклеточных свободных ионов кальция ( $[Ca^{2+}]$ ), экзоцитоз гранул, повышающая регуляция в отношении интегринов, образование биоактивных липидов (например, лейкотриенов) и респираторный взрыв, ассоциированный с активацией лейкоцитов. Таким образом, хемокины являются ранними побуждающими стимулами воспалительного ответа, вызывающими высвобождение воспалительных медиаторов, хемотаксис и выход жидкости из сосудов в участки, затронутые инфекцией или воспалением.

[0005] Существует два основных класса хемокинов: CXC (альфа) и CC (бета), исходя из от того, разделены ли первые два цистеина одной аминокислотой (C-X-C) или они являются смежными (C-C). Альфа-хемокины, такие как интерлейкин 8 (IL-8), нейтрофил-активирующий белок 2 (NAP-2) и белок с активностью стимулирующей рост меланомы (MGSA), являются хемотаксическими в основном в отношении нейтрофилов, при этом бета-хемокины, такие как RANTES, MIP-1a, MIP-1b, моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-1), MCP-2, MCP-3 и эотаксин, являются хемотаксическими в отношении макрофагов, Т-клеток, эозинофилов и базофилов (Deng, et al., *Nature*,

381:661-666 (1996)). Хемокины связывают специфические рецепторы клеточной поверхности, принадлежащие к семейству сопряженных с G-белком белков с семью трансмембранными доменами (рассмотрены в Horuk, *Trends Pharm. Sci.*, 15:159-165 (1994)), которые называют термином "хемокиновые рецепторы".

[0006] При связывании их когнатных лигандов хемокиновые рецепторы передают внутриклеточный сигнал посредством ассоциированного тримерного G-белка, что приводит к стремительному увеличению внутриклеточной концентрации кальция. Существует по меньшей мере одиннадцать хемокиновых рецепторов человека, которые связывают или отвечают на бета-хемокины, и по меньшей мере семь хемокиновых рецепторов человека, которые связываются с альфа-хемокинами. Кроме того, CX3CR1 (фракталкиновый рецептор) может связываться с хемокином фракталкином, который отличается наличием группы из трех аминокислот между первыми двумя цистеинами. Хемокиновые рецепторы в качестве важных медиаторов вовлечены в воспалительные и иммунорегуляторные нарушения и заболевания, включающие астму и аллергические заболевания, а также аутоиммунные патологии, такие как ревматоидный артрит и атеросклероз.

[0007] Известно, что CCR6 в основном экспрессируется в В-клетках, IL17-секретирующих Т-клетках, регуляторных Т-клетках и дендритных клетках и показывает сильное связывание с его когнатным лигандом CCL20 (MIP-3 $\alpha$ ). Он экспрессируется в примерно 30-60% зрелых CD4+ Т-клеток-эффекторов/памяти периферической крови. CCR6 вовлечен в хоуминг лейкоцитов к воспаленной ткани, в частности коже и легким, и коэкспрессируется на практически всех Т-клетках, которые имеют фенотип, характеризующийся хоумингом к коже, CLA+ Т-клетках. Таким образом, CCR6 может являться важным фактором при кожных патологиях, в которых участвуют лейкоциты.

[0008] Экспрессия CCR6 была связана с псориазом следующим образом. У людей в периферической крови подавляющее большинство CD4-Т-клеток, характеризующихся хоумингом к коже, экспрессирует CCR6, при этом CCL20-опосредованный хемотаксис в большей степени происходит в Т-клетках, выделенных из организма пациентов с псориазом (Homey, et. al., *J*, 2000). IL17-секретирующие клетки являются центральными факторами при нескольких воспалительных заболеваниях. Т-клетки, такие как  $\gamma\delta$ -Т-клетки и TH17-Т-клетки, после активации вырабатывают IL17. Патогенные эффекты IL17 были ассоциированы с заболеваниями человека, такими как ревматоидный артрит (Patel DD et. al., *Ann Rheum Dis* 2013), рассеянный склероз (Zepp J, Wu L, and X Li *Trends Immunol* 2011) и псориаз (Martin DA et. al., *J Invest Dermatol* 2012). Факты, убедительно связывающие IL17 с псориазом, включают полногенные исследования ассоциаций, которые показывают сильную ассоциацию между псориазом и генами, являющимися нижележащими (IL-23) или вышележащими (NF $\kappa$ b) относительно путей передачи сигнала IL17, а также эффективность в отношении нацеливания на IL17 в клинических условиях (Martin DA et. al., *J. Invest Dermat.* 2012; Papp et. al., *NEJM*, 2012; Papp et. al., *NEJM*, 2012). В дополнение к усиленному CCL20-опосредованному хемотаксису CCR6+ Т-клетки, выделенные из

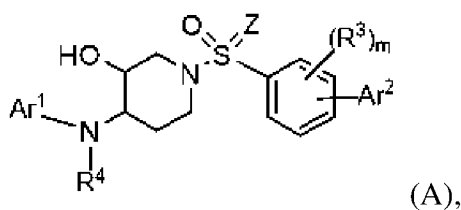
организма пациентов с псориазом, в сравнении с таковыми от здоровых контрольных субъектов могут секретировать IL-17A, IL22 и TNF $\alpha$  (Kagami, et. al., *J. Invest. Dermatol.*, 2010). В завершение, имела место повышенная экспрессия мРНК ccl20 в образцах кожи из очагов поражения псориазом (Homey, et. al., *JI*, 2000; Dieu-Nosjean, et. al., *JEM*, 2000). Что касается мышей, то мыши с нокаутом CCR6 были защищены от обусловленного IL-23 псориаза. Таким образом, множество фактов как у мышей, так и у людей свидетельствуют о защитной роли блокады CCR6 в моделях псориаза и псориазоподобных состояний.

[0009] Недавние работы по поиску соединений, являющихся ингибиторами CCR6, описаны в Tawaraishi, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 28:3067-3072 (2018).

[0010] Принимая во внимание клиническую важность CCR6, идентификация соединений, которые модулируют функцию CCR6, является привлекательной перспективой для разработки новых терапевтических средств. Такие соединения и способы их применения представлены в данном документе.

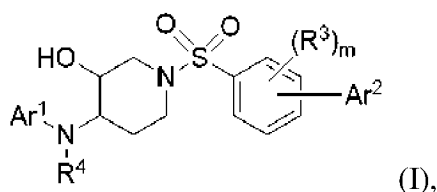
### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] В данном документе описаны соединения, характеризующиеся формулой (A),



где Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Z и m имеют значения, представленные в подробном описании ниже. Соединения характеризуются применимостью в лечении заболеваний или состояний, по меньшей мере частично модулируемых с помощью CCR6.

[0012] В данном документе описаны соединения, характеризующиеся формулой (I),



где Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и m имеют значения, представленные в подробном описании ниже. Соединения характеризуются применимостью в лечении заболеваний или состояний, по меньшей мере частично модулируемых с помощью CCR6.

[0013] Также представлены фармацевтические композиции на основе соединений формулы (I).

[0014] Дополнительно в настоящем изобретении представлены препаративные способы синтеза соединений формулы (I), а также выбранные промежуточные соединения, применимые при получении.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0015] НЕ ПРИМЕНИМО

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### I. СОКРАЩЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0016] Термин "алкил", сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий обозначенное число атомов углерода (т. е. C<sub>1-8</sub> означает от одного до восьми атомов углерода). Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и т. п. Термин "алкенил" относится к ненасыщенной алкильной группе, содержащей одну или несколько двойных связей. Аналогичным образом термин "алкинил" относится к ненасыщенной алкильной группе, содержащей одну или несколько тройных связей. Примеры таких ненасыщенных алкильных групп включают винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил, а также высшие гомологи и изомеры. Термин "циклоалкил" относится к углеводородным кольцам, содержащим указанное число атомов в кольце (например, C<sub>3-6</sub>циклоалкил) и являющимся полностью насыщенными или содержащими не более одной двойной связи между вершинами кольца. Также подразумевается, что "циклоалкил" относится к бициклическим и полициклическим углеводородным кольцам, таким как, например, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан и т. д. Термин "гетероциклоалкан" или "гетероциклоалкил" относится к циклоалкильной группе, которая содержит от одного до пяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы необязательно окислены, а атом(ы) азота необязательно кватернизирован(ы). Гетероциклоалкан может представлять собой моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему. Неограничивающие примеры гетероциклоалкановых групп включают пирролидин, имидазолидин, пиразолидин, бутиролактамы, валеролактамы, имидазолидинон, гидантоин, диоксолан, фталимид, пиперидин, 1,4-диоксан, морфолин, тиоморфолин, тиоморфолин-S-оксид, тиоморфолин-S, S-оксид, пиперазин, пиран, пиридон, 3-пирролин, тиопиран, пирон, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, хинуклидин и т. п. Гетероциклоалкановая группа может быть присоединена к остальной части молекулы посредством атома углерода или гетероатома в кольце.

[0017] Термин "алкилен", сам по себе или как часть другого заместителя, означает двухвалентный радикал, полученный из алкана, как показано на примере -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Как правило, алкильная (или алкиленовая) группа будет содержать от 1 до 24 атомов углерода, при этом в настоящем изобретении предпочтительны группы, содержащие 10 или меньше атомов углерода. "Низший алкил" или "низший алкилен" представляет собой алкильную или алкиленовую группу с более короткой цепью, обычно содержащую четыре или меньше атомов углерода. Аналогичным образом "алкенилен" и "алкинилен" относятся к ненасыщенным формам "алкилена", содержащим двойные или тройные связи соответственно.

[0018] Используемая в данном документе волнистая линия " ~~~~ ", которая

пересекает одинарную, двойную или тройную связь в любой химической структуре, изображенной в данном документе, представляет собой точечное присоединение одинарной, двойной или тройной связи к остальной части молекулы.

[0019] Термины "алкокси", "алкиламино" и "алкилтио" (или тиоалкокси) используются в их общепринятом смысле и относятся к тем алкильным группам, которые присоединены к остальной части молекулы посредством атома кислорода, аминогруппы или атома серы соответственно. Кроме того, в диалкиламиногруппах алкильные части могут быть одинаковыми или разными, а также могут быть объединены с образованием 3-7-членного кольца с атомом азота, к которому каждая из них присоединена. Соответственно, подразумевается, что группа, представленная как диалкиламино или  $\text{-NR}^a\text{R}^b$ , включает пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, азетидинил и т. п.

[0020] Термин "гидроксиалкил" относится к алкильной группе, где один, два или три атома водорода заменены на гидроксигруппу (-ОН). В некоторых вариантах осуществления гидроксиалкил содержит от одной до двух гидроксигрупп. В некоторых вариантах осуществления гидроксиалкил содержит одну гидроксигруппу. Что касается алкильной части, гидроксиалкильные группы могут содержать любое подходящее число атомов углерода, как например  $\text{C}_{1-6}$ , и могут быть прямыми или разветвленными. Гидроксиалкильные группы включают, например, гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропан-2-ил и т. д.

[0021] Термины "галогено" или "галоген", сами по себе или как часть другого заместителя, означают, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, подразумевается, что такие термины, как "галогеналкил", включают моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, подразумевается, что термин " $\text{C}_{1-4}$ галогеналкил" включает трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т. п.

[0022] Термин "арил" означает, если не указано иное, полиненасыщенную, ароматическую углеводородную группу, которая может быть представлена одним кольцом или несколькими кольцами (не более чем тремя кольцами), которые являются конденсированными вместе или связанными ковалентно. Термин "гетероарил" относится к арильным группам (или кольцам), которые содержат от одного до пяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, при этом атомы азота и серы являются необязательно окисленными, а атом(ы) азота является(-ются) необязательно кватернизованным(и). Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы посредством гетероатома. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил, нафтил и бифенил, а неограничивающие примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиридазинил, пиразинил, пиримидинил, триазинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, фталазинил, бензотриазинил, пуринил, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, изобензофурил, изоиндолил, индолизинил, бензотриазинил, тиенопиридинил, тиенопиримидинил, пиразолопиримидинил, имидазопиридины, бензотиаксолил, бензофуранил, бензотиенил,

индолил, хинолил, изохинолил, изотиазолил, пиразолил, индазолил, птеридинил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиadiaзолил, пирролил, тиазолил, фурил, тиенил и т. п. Заместители для каждой из вышеуказанных арильных и гетероарильных кольцевых систем выбраны из группы приемлемых заместителей, описанных ниже.

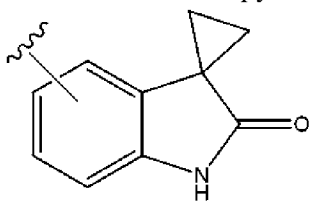
[0023] Подразумевается, что используемый в данном документе термин "гетероатом" включает кислород (O), азот (N), серу (S) и кремний (Si).

[0024] Термин "гетероциклический" или "гетероциклил" относится к неароматическую кольцо, содержащему указанное число вершин, являющихся членами кольца, по меньшей мере одна из которых представляет собой гетероатом, выбранный из N, O и S. Например, фраза "4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее в качестве вершин кольца 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S" относится к отдельному кольцу, содержащему 4-7 вершин кольца, где 1 или 2 вершины кольца представляют собой гетероатомы (N, O, или S). Примеры таких колец включают морфолин, пирролидин, тетрагидрофуран, тиоморфолин, пиперидин, пиперазин и т. п. Кольцо может содержать 0 или 1 двойную связь между вершинами кольца.

[0025] Фраза "бициклическое 9- или 10-членное конденсированное ароматическое или гетероароматическое кольцо, содержащее в качестве вершин кольца 0-4 гетероатома, выбранные из N, O и S" относится к кольцевой системе, в которой две смежные вершины кольца в первом кольце также являются смежными вершинами кольца во втором кольце (т. е. сочлененной кольцевой системе), и где по меньшей мере одно из двух колец является ароматическим. В некоторых вариантах осуществления оба кольца имеют ароматическую природу (например, нафталин, хинолон, хиназолин, бензимидазол, бензотиофен, бензопиразол). В некоторых вариантах осуществления только одно кольцо является ароматическим (например, индан, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин).

[0026] Фраза "моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, содержащее в качестве вершин кольца 0-3 гетероатома, выбранные из N, O и S" относится к отдельному кольцу, которое является ароматическим (фенил) или гетероароматическим (например, пиридин, тиофен, фуран, пиримидин, пиазин).

[0027] "3-6-членное спироциклическое кольцо" относится к группе, содержащей две точки присоединения к атому углерода, который представляет собой вершину кольца или часть алкиленовой группы. Например, группа



представляет собой бициклическое 9- или 10-членное конденсированное ароматическое или гетероароматическое кольцо, содержащее 1

гетероатом в качестве вершины кольца, заместитель оксо, и два других заместителя присоединены с образованием 3-членного спироциклического кольца и оксо.

[0028] Термины "спирогетероциклическое кольцо", "спирогетероциклил" или "спирогетероциклоалкил" относится к насыщенному или частично ненасыщенному бициклическому кольцу, содержащему 6-12 атомов в кольце, где два кольца соединены посредством одного атома углерода (также называемого спироатомом). Спирогетероциклильные группы содержат в качестве вершин кольца от одного до пяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, и при этом атом(ы) азота необязательно кватернизирован(ы). Частично ненасыщенные спирогетероциклоалкильные группы в одном из колец содержат двойную связь. Иллюстративные примеры включают без ограничения 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан, 2,6-дiazаспиро[3.4]октан, 2-азаспиро[3.4]октан, 2-азаспиро[3.5]-нонан, 2,7-дiazаспиро[4.4]нонан и т. п.

[0029] Термин "заместитель" представляет собой атом или группу атомов, помещенную вместо атома(-ов) водорода в исходной молекуле. Неограничивающие примеры заместителей в настоящем изобретении включают  $R^1$  и  $R^2$ , и такие заместители могут представлять собой одновалентные или двухвалентные заместители. Одновалентные заместители соединены с исходным фрагментом посредством одинарной связи за счет замены одного атома водорода в исходном фрагменте. Атом водорода, который заменяется одновалентным заместителем, может представлять собой доступный атом водорода возле атома углерода или азота исходного фрагмента. Двухвалентные заместители соединены с исходным фрагментом за счет замены двух доступных атомов водорода исходного фрагмента двойной связью. Известно, что заместители, описанные в настоящем изобретении, не могут быть присоединены к исходному фрагменту таким образом, который приведет к получению нестабильной молекулы.

[0030] Подразумевается, что термин "фармацевтически приемлемые соли" включает соли активных соединений, которые получены с помощью относительно нетоксичных кислот или оснований, в зависимости от конкретных заместителей, присутствующих в описанных в данном документе соединениях. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, соли присоединения оснований могут быть получены путем обеспечения контакта нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством необходимого основания, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры солей, полученных из фармацевтически приемлемых неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа трехвалентного, железа двухвалентного, лития, магния, марганца трехвалентного, марганца двухвалентного, калия, натрия, цинка и т. п. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, включая замещенные амины, циклические амины, встречающиеся в природе амины и т. п., такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N, N'-добензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин,



N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т. п. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, соли присоединения кислоты могут быть получены путем обеспечения контакта нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством необходимой кислоты, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, угольная, одноосновная угольная, фосфорная, одноосновная фосфорная, двухосновная фосфорная, серная, одноосновная серная, йодистоводородная или фосфорные кислоты и т. п., а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, миндальная, фталевая, бензолсульфоная, п-толилсульфоная, лимонная, винная, метансульфоная и т. п. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и т. п., и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактунорвая кислоты и т. п. (см., например, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Определенные конкретные соединения по настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют превращать соединения в соли присоединения либо основания, либо кислоты.

[0031] Нейтральные формы соединений могут быть восстановлены посредством обеспечения контакта соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения обычным способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в остальном соли эквивалентны исходной форме соединения для целей настоящего изобретения.

[0032] В дополнение к солевым формам в настоящем изобретении предусмотрены соединения, которые представляют собой соединения в форме пролекарства. Пролекарства описанных в данном изобретении соединений представляют собой такие соединения, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях с получением соединений по настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства могут быть преобразованы в соединения по настоящему изобретению химическими или биохимическими способами в *ex vivo* среде. Например, пролекарства могут быть медленно преобразованы в соединения по настоящему изобретению при помещении в резервуар трансдермального пластыря с подходящим ферментом или химическим реагентом.

[0033] Определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В целом сольватированные формы эквивалентны

несольватированным формам, и предполагается, что они охвачены объемом настоящего изобретения. Определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. В целом все физические формы являются эквивалентными для вариантов применения, предусмотренных в настоящем изобретении, и предполагается, что они охвачены объемом настоящего изобретения.

[0034] Определенные соединения по настоящему изобретению имеют асимметричные атомы углерода (оптические центры) или двойные связи; предполагается, что все рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры, региоизомеры и отдельные изомеры (например, отдельные энантиомеры) охвачены объемом настоящего изобретения. Соединения по настоящему изобретению могут также содержать неестественные пропорции атомных изотопов при одном или нескольких атомах, составляющих такие соединения. Неестественные пропорции изотопа могут быть определены как варьирующиеся в диапазоне от количества, встречающегося в природе, до количества, составляющего 100% рассматриваемого атома. Например, соединения могут включать радиоактивные изотопы, такие как, например, тритий ( $^3\text{H}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ) или углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ), или нерадиоактивные изотопы, такие как дейтерий ( $^2\text{H}$ ) или углерод-13 ( $^{13}\text{C}$ ). Такие изотопные вариации могут обеспечивать дополнительные преимущества по сравнению с теми, которые описаны в других разделах настоящей заявки. Например, изотопные варианты соединений по настоящему изобретению могут найти дополнительное применение, в том числе без ограничения в качестве диагностических и/или визуализирующих реагентов или в качестве цитотоксических/радиотоксических терапевтических средств. Кроме того, изотопные варианты соединений по настоящему изобретению могут иметь измененные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, которые могут способствовать повышению безопасности, переносимости или эффективности во время лечения. Предполагается, что все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, как радиоактивные, так и не радиоактивные, охвачены объемом настоящего изобретения.

[0035] Термин "и изостеры кислот" означает, если не указано иное, группу, которая может заменять карбоновую кислоту, содержащую кислотные функциональные группы и обладающую пространственными и электронными характеристиками, которые обеспечивают уровень активности (или другую характеристику соединения, такую как растворимость), аналогичный обеспечиваемому карбоновой кислотой. Иллюстративные изостеры кислот включают гидроксамовые кислоты, сульфоновые кислоты, сульфиновые кислоты, сульфонамиды, ацилсульфонамиды, фосфоновые кислоты, фосфиновые кислоты, фосфорные кислоты, тетразол и оксооксадиазолы.

[0036] Соединения по настоящему изобретению, характеризующиеся формулой I, могут существовать в разных изомерных формах. Используемые в данном документе термины *цис*- или *транс*- используют в их традиционном в области химии смысле, т. е. ссылаясь на положение заместителей относительно друг друга по отношению к эталонной плоскости, например двойной связи, или в случае кольцевой системы, такой как кольцевая

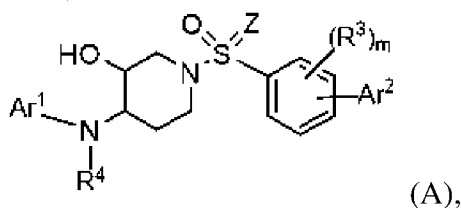
система декалинового типа или гидрохинолоновая кольцевая система: в цис-изомере заместители находятся на одной стороне относительно эталонной плоскости, в транс-изомере заместители находятся на противоположных сторонах. Кроме того, в настоящем изобретении рассматриваются разные конформеры, а также отдельные ротамеры. Конформеры представляют собой конформационные изомеры, которые можно отличить по вращению вокруг одной или нескольких  $\sigma$ -связей. Ротамеры представляют собой конформеры, которые отличаются по вращению вокруг только одной  $\sigma$ -связи.

## II. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

[0037] Настоящее изобретение разработано на основе открытия того, что соединения формулы I служат действенными антагонистами рецептора CCR6. Соединения обладают противовоспалительной активностью *in vivo* и обладают превосходными фармакокинетическими свойствами. Соответственно, соединения, предусмотренные в данном документе, применимы в фармацевтических композициях, способах лечения CCR6-опосредованных заболеваний и в качестве контрольных материалов в анализах для идентификации конкурентных антагонистов CCR6.

## III. СОЕДИНЕНИЯ

[0038] В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения формулы A,



или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, N-оксид, оптически обогащенную форму или ротамер,

где

$Ar^1$  представляет собой моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, содержащее в качестве вершин кольца 0-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, которое замещено 0-5 заместителями  $R^1$ , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN,  $C_{1-8}$ алкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-8}$ алкенила,  $C_{2-8}$ алкинила,  $C_{1-8}$ галогеналкила,  $C_{1-8}$ гидроксиалкила,  $-OR^a$  и  $-NR^aR^b$ ;

при этом каждый из  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила;

$Ar^2$  выбран из группы, состоящей из:

i) моноциклического 5- или 6-членного ароматического или гетероароматического кольца, содержащего в качестве вершин кольца 0-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и которое замещено 0-5  $R^2$ ; и

ii) бициклического 9- или 10-членного конденсированного ароматического или гетероароматического кольца, содержащего в качестве вершин кольца 0-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и которое замещено 0-5  $R^2$ ;

при этом каждый  $R^2$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN,  $C_{1-8}$ алкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-8}$ алкенила,  $C_{2-8}$ алкинила,  $C_{1-8}$ галогеналкила,  $C_{1-8}$ гидроксиалкила,  $-OR^c$ ,  $-SR^c$ ,

$-COR^c$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-CO(NR^c)_2COR^d$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ ,  $-X^2-CONR^cR^d$ ,  $-X^2-NR^cSO_2R^d$ ,  $-X^2-NR^cCO_2R^d$ ,  $-X^2-P(=O)(OR^d)_2$ ,  $-X^2-O-P(=O)(OR^d)_2$ ,  $-NR^cR^d-X^2-NR^cR^d$ , оксо, 4-6-членного гетероцикла, 7-10-членного спирогетероцикла и 5- или 6-членного гетероарила; и при этом гетероциклическое, спирогетероциклическое и гетероарильное кольца, относящиеся к  $R^2$ , содержат 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и каждое из них является незамещенным или замещено одним или двумя членами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, оксо,  $C_{1-4}$ алкила, amino,  $C_{1-4}$ алкиламино, ди- $C_{1-4}$ алкиламино,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила и  $C_{1-4}$ галогеналкила; и при этом две группы  $R^2$ , присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно объединены с образованием 3-6-членного спироциклического кольца или 3-6-членного спирогетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S;

при этом  $R^c$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $C_{1-4}$ гидроксиалкила;

$R^d$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, галогена, циано,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 4-6-членного гетероцикла и 5- или 6-членного гетероарила; и при этом  $C_{3-6}$ циклоалкильное, 4-6-членное гетероциклическое и 5- или 6-членное гетероарильное кольца, относящиеся к  $R^d$ , содержат 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и каждое из них является незамещенным или замещено одним или двумя членами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, оксо,  $C_{1-4}$ алкила, amino,  $C_{1-4}$ алкиламино, ди- $C_{1-4}$ алкиламино,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила и  $C_{1-4}$ галогеналкила;

или  $R^c$  и  $R^d$ , когда они присоединены к одному и тому же атому азота, соединены с образованием 4-

7-членного гетероциклического кольца, содержащего в качестве вершин кольца 0-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH и N( $C_{1-4}$ алкил);

$X^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкилен;

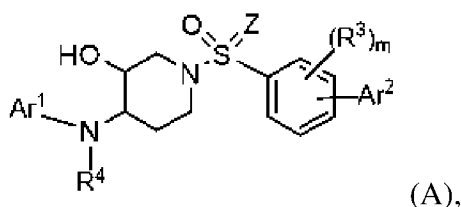
Z представляет собой -O- или -N( $R^e$ )-, где  $R^e$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила;

подстрочный индекс m равняется 0, 1 или 2;

каждый  $R^3$  представляет собой член, выбранный из группы, состоящей из галогена, CN,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ галогеналкокси и  $C_{2-4}$ гидроксиалкила; и

$R^4$  представляет собой член, выбранный из группы, состоящей из H,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила и  $C_{1-4}$ галогеналкила.

[0039] В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения формулы A,



или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, N-оксид, оптически обогащенную форму или ротамер,

где

Ar<sup>1</sup> представляет собой 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, которое замещено 0-5 заместителями R<sup>1</sup>, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C<sub>1-8</sub>алкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-8</sub>алкенила, C<sub>2-8</sub>алкинила, C<sub>1-8</sub>галогеналкила, C<sub>1-8</sub>гидроксиалкила,

-OR<sup>a</sup> и -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

при этом каждый из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила и C<sub>3-6</sub>циклоалкила;

Ar<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из:

i) моноциклического 5- или 6-членного ароматического или гетероароматического кольца, содержащего в качестве вершин кольца 0-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и которое замещено 0-5 R<sup>2</sup>; и

ii) бициклического 9- или 10-членного конденсированного ароматического или гетероароматического кольца, содержащего в качестве вершин кольца 0-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и которое замещено 0-5 R<sup>2</sup>;

при этом каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C<sub>1-8</sub>алкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-8</sub>алкенила, C<sub>2-8</sub>алкинила, C<sub>1-8</sub>галогеналкила, C<sub>1-8</sub>гидроксиалкила, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>,

-COR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CO(NR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>COR<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>-NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>-NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>-P(=O)(OR<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -X<sup>2</sup>-O-P(=O)(OR<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, оксо, 4-6-членного гетероциклила, 7-10-членного спирогетероциклила и 5- или 6-членного гетероарила; и при этом каждое из гетероциклильного, спирогетероциклильного и гетероарильного колец, относящихся к R<sup>2</sup>, является незамещенным или замещено одним или двумя членами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, оксо, C<sub>1-4</sub>алкила, amino, C<sub>1-4</sub>алкиламино, ди-C<sub>1-4</sub>алкиламино, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила и C<sub>1-4</sub>галогеналкила; и при этом две группы R<sup>2</sup>, присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно объединены с образованием 3-6-членного спироциклического кольца;

при этом R<sup>c</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, галогена, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила и C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила;

R<sup>d</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, галогена,

циано, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила и 5- или 6-членного гетероарила; и при этом каждое из C<sub>3-</sub>

6-циклоалкильного, 4-6-членного гетероциклического и 5- или 6-членного гетероарильного колец, относящихся к  $R^d$ , является незамещенным или замещено одним или двумя членами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, оксо,  $C_{1-4}$ алкила, амина,  $C_{1-4}$ алкиламино, ди- $C_{1-4}$ алкиламино,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила и  $C_{1-4}$ галогеналкила;

или  $R^c$  и  $R^d$ , когда они присоединены к одному и тому же атому азота, соединены с образованием 4-

7-членного гетероциклического кольца, содержащего в качестве вершин кольца 0-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH и N( $C_{1-4}$ алкил);

$X^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкилен;

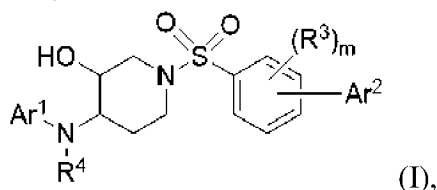
Z представляет собой -O- или -N( $R^e$ )-, где  $R^e$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила;

подстрочный индекс m равняется 0, 1 или 2;

каждый  $R^3$  представляет собой член, выбранный из группы, состоящей из галогена, CN,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ галогеналкокси и  $C_{2-4}$ гидроксиалкила; и

$R^4$  представляет собой член, выбранный из группы, состоящей из H,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила и  $C_{1-4}$ галогеналкила.

[0040] В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения формулы I,



или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, N-оксид, оптически обогащенную форму или ротамер,

где

$Ar^1$  представляет собой 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, которое замещено 0-5 заместителями  $R^1$ , независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN,  $C_{1-8}$ алкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-8}$ алкенила,  $C_{2-8}$ алкинила,  $C_{1-8}$ галогеналкила,  $C_{1-8}$ гидроксиалкила,

-OR<sup>a</sup> и -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

при этом каждый из  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила;

$Ar^2$  выбран из группы, состоящей из:

i) моноциклического 5- или 6-членного ароматического или гетероароматического кольца, содержащего в качестве вершин кольца 0-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и которое замещено 0-5  $R^2$ ; и

ii) бициклического 9- или 10-членного конденсированного ароматического или гетероароматического кольца, содержащего в качестве вершин кольца 0-4 гетероатома,

выбранные из N, O и S, и которое замещено 0-5 R<sup>2</sup>;

при этом каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C<sub>1-8</sub>алкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-8</sub>алкенила, C<sub>2-8</sub>алкинила, C<sub>1-8</sub>галогеналкила, C<sub>1-8</sub>гидроксиалкила, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>,

-COR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CO(NR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>COR<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>-NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>-NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> -X<sup>2</sup>-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, оксо, 4-6-членного гетероциклила, 7-10-членного спирогетероциклила и 5- или 6-членного гетероарила; и при этом каждое из гетероциклильного, спирогетероциклильного и гетероарильного колец, относящихся к R<sup>2</sup>, является незамещенным или замещено одним или двумя членами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксильного, оксо, C<sub>1-4</sub>алкила, амино, C<sub>1-4</sub>алкиламино, ди-C<sub>1-4</sub>алкиламино, C<sub>1-4</sub>алкокси и C<sub>1-4</sub>галогеналкила; и при этом две группы R<sup>2</sup>, присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно объединены с образованием 3-6-членного спироциклического кольца;

каждый из R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксильного, галогена, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила и C<sub>3-6</sub>циклоалкила; или R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup>, когда они присоединены к одному и тому же атому азота, соединены с образованием 4-7-членного гетероциклического кольца, содержащего в качестве вершин кольца 0-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH и N(C<sub>1-4</sub>алкил);

X<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкилен;

подстрочный индекс m равняется 0, 1 или 2;

каждый R<sup>3</sup> представляет собой член, выбранный из группы, состоящей из галогена, CN, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси и C<sub>2-4</sub>гидроксиалкила; и

R<sup>4</sup> представляет собой член, выбранный из группы, состоящей из H, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила и C<sub>1-4</sub>галогеналкила.

[0041] В одной группе выбранных вариантов осуществления соединений формулы (I) Ar<sup>2</sup> представляет собой бициклическое 9- или 10-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, которое замещено 0-5 R<sup>2</sup>. В другой группе выбранных вариантов осуществления соединений формулы (I) Ar<sup>2</sup> представляет собой моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, которое замещено 0-5 R<sup>2</sup>.

[0042] В других выбранных вариантах осуществления соединений формулы (I) и для каждого из приведенных выше вариантов осуществления Ar<sup>1</sup> представляет собой фенил, замещенный 1-3 заместителями R<sup>1</sup>. В еще одних выбранных вариантах осуществления соединений формулы (I) и для каждого из приведенных выше вариантов осуществления Ar<sup>1</sup> представляет собой пиридил, замещенный 1-3 заместителями R<sup>1</sup>.

[0043] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой -N(R<sup>e</sup>)-, где R<sup>e</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила и C<sub>3-</sub>

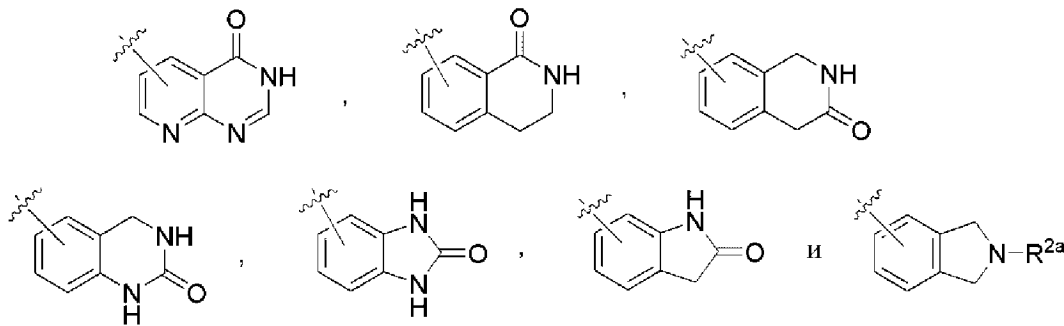
6циклоалкила.

[0044] В еще одних выбранных вариантах осуществления в данном документе представлены соединения формулы (I), где  $Ar^2$  выбран из группы, состоящей из



каждое из которых замещено 0-3  $R^2$ .

[0045] В еще одних выбранных вариантах осуществления в данном документе представлены соединения формулы (I), где  $Ar^2$  выбран из группы, состоящей из



каждое из которых замещено 0-3  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $-C(O)NH_2$ ,

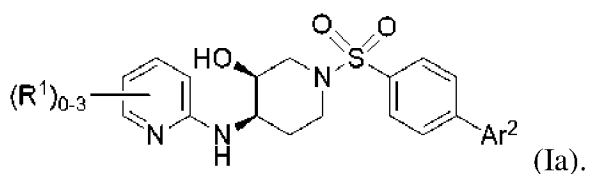
$-C(O)N(H)C_{1-4}$ алкила,  $-C(O)N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-S(O)_2C_{1-4}$ алкила,  $-S(O)_2N(H)C_{1-4}$ алкила,  $-C(O)OC_{1-4}$ алкила и  $-C(O)C_{1-4}$ алкила.

[0046] В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены соединения формулы (I), где  $Ar^2$  выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, тиазолила, оксадиазолила, имидазолила, пиридазинила и оксазолила, каждый из которых замещен 0-3  $R^2$ . В еще одних выбранных вариантах осуществления в данном документе представлены соединения формулы (I), где  $Ar^2$  выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, тиазолила и оксазолила, каждый из которых замещен 0-3  $R^2$ .

[0047] В еще одних выбранных вариантах осуществления в данном документе представлены соединения формулы (I), где  $Ar^2$  представляет собой пиридил, который замещен 0-3  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены соединения формулы (I), где  $Ar^2$  представляет собой тиазолил, который замещен 0-2  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены соединения формулы (I), где  $Ar^2$  представляет собой 1,3,4-оксадиазолил, который замещен 0-2  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены соединения формулы (I), где  $Ar^2$  представляет собой имидазолил, который замещен 0-2  $R^2$ .

[0048] В других вариантах осуществления представлены соединения формулы (I), характеризующиеся формулой (Ia),



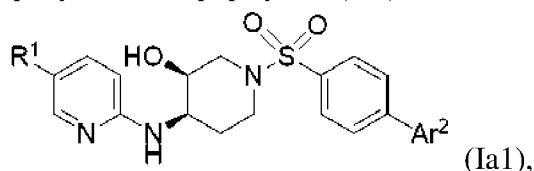


[0049] В некоторых выбранных вариантах осуществления соединения формулы (Ia) представляют собой соединения, где  $R^1$  независимо выбран из группы, состоящей из  $CH_3$ ,  $CF_3$ , Cl и CN.

[0050] В некоторых выбранных вариантах осуществления соединения формулы (Ia) представляют собой соединения, где  $Ar^2$  представляет собой бициклическое 9- или 10-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, которое замещено 0-5  $R^2$ .

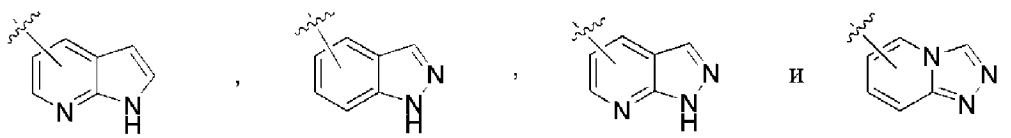
[0051] В некоторых выбранных вариантах осуществления соединения формулы (Ia) представляют собой соединения, где  $Ar^2$  представляет собой моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, которое замещено 0-5  $R^2$ .

[0052] В других вариантах осуществления представлены соединения формулы (I), характеризующиеся формулой (Ia1),



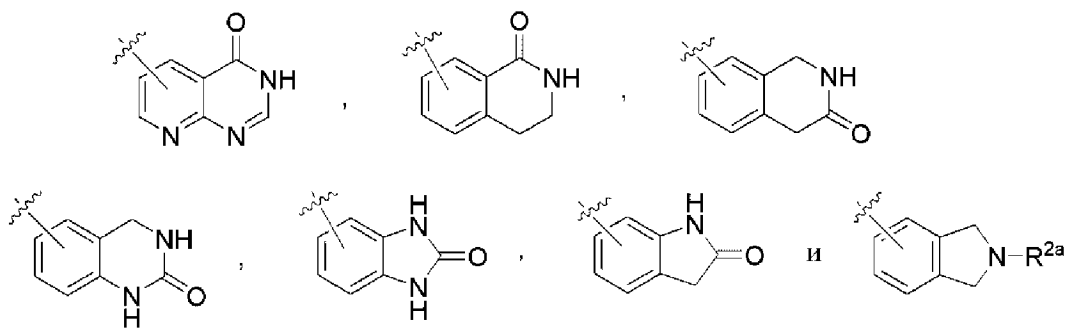
где  $R^1$  представляет собой -CN или  $-CF_3$ .

[0053] В родственных вариантах осуществления представлены соединения формулы (Ia1), где  $R^1$  представляет собой -CN или  $-CF_3$ ; и  $Ar^2$  выбран из группы, состоящей из



каждое из которых замещено 0-3  $R^2$ .

[0054] В родственных вариантах осуществления представлены соединения формулы (Ia1), где  $R^1$  представляет собой -CN или  $-CF_3$ ; и  $Ar^2$  выбран из группы, состоящей из



каждое из которых замещено 0-3  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-}$

4гидроксиалкила,  $-C(O)NH_2$ ,

$-C(O)N(H)C_{1-4}$ алкила,  $-C(O)N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-S(O)_2C_{1-4}$ алкила,  $-S(O)_2N(H)C_{1-4}$ алкила,

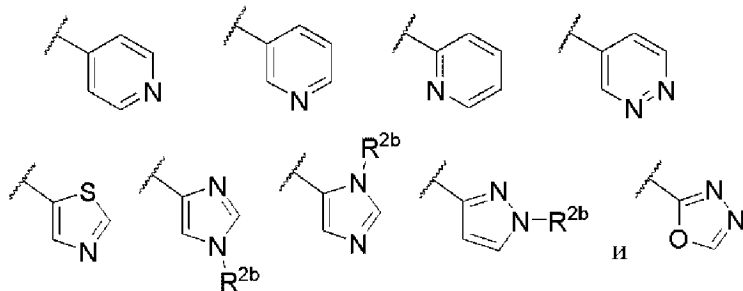
$-C(O)OC_{1-4}$ алкила и  $-C(O)C_{1-4}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $-C(O)NH_2$ ,

$-C(O)N(H)C_{1-4}$ алкила,  $-C(O)N(C_{1-4}$ алкил) $_2$  и  $-C(O)C_{1-4}$ алкила.

[0055] В некоторых вариантах осуществления представлены соединения формулы (Ia1), где  $R^1$  представляет собой

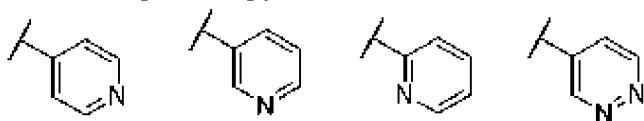
$-CN$  или  $-CF_3$ ; и  $Ar^2$  выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, тиазолила, оксадиазолила, имидазолила, пиридазинила и оксазолила, каждый из которых замещен 0-2  $R^2$ . В родственных вариантах осуществления представлены соединения формулы (Ia1), где  $R^1$  представляет собой  $-CN$  или  $-CF_3$ ; и  $Ar^2$  выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, тиазолила и оксазолила, каждый из которых замещен 0-3  $R^2$ .

[0056] В некоторых вариантах осуществления представлены соединения формулы (Ia1), где  $Ar^2$  выбран из группы, состоящей из



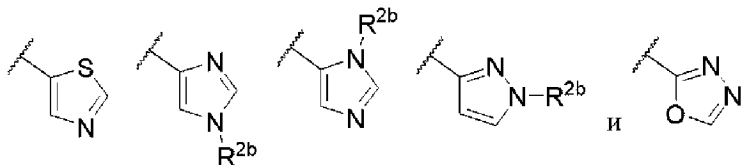
каждое из которых замещено 0-2  $R^2$ ; и при этом  $R^{2b}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $C_{1-4}$ гидроксиалкила.

[0057] В некоторых вариантах осуществления представлены соединения формулы (Ia1), где  $Ar^2$  выбран из группы, состоящей из



каждое из которых замещено 0-2  $R^2$ ; и при этом  $R^a$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $C_{1-4}$ гидроксиалкила.

[0058] В некоторых вариантах осуществления представлены соединения формулы (Ia1), где  $Ar^2$  выбран из группы, состоящей из



каждое из которых замещено 0-1  $R^2$ ; и при этом  $R^{2b}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $C_{1-4}$ гидроксиалкила.

[0059] В некоторых вариантах осуществления, включая варианты осуществления,

приведенные выше,  $R^1$  представляет собой  $CF_3$ ; и  $R^2$  представляет собой  $CN$ ,  $-CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)N(H)(CH_3)$ ,  $-C(O)N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)CH_3$ ,

$-C(O)OCH_3$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-N(H)R^d$ , пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, триазолил, 1,3,4-оксадиазолил, пирролидинил или азетидинил, где пиперазинильная, пиперидинильная, морфолинильная, триазолильная, 1,3,4-оксадиазолильная, пирролидинильная и азетидинильная группы могут быть необязательно замещены 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $-CH_3$ ,  $C(CH_3)_2OH$ ,  $OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-NH_2$  и  $-N(CH_3)_2$ .

[0060] В некоторых вариантах осуществления, включая варианты осуществления, приведенные выше,  $R^2$  представляет собой  $CN$ ,  $-CH_3$ ,  $-OH$ ,

$-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)N(H)(CH_3)$ ,  $-C(O)N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OCH_3$  или  $-CH_2OH$ .

[0061] В некоторых вариантах осуществления, включая варианты осуществления, приведенные выше,  $R^2$  представляет собой пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, триазолил, 1,3,4-оксадиазолил, пирролидинил или азетидинил, при этом пиперазинильная, пиперидинильная, морфолинильная, триазолильная, 1,3,4-оксадиазолильная, пирролидинильная и азетидинильная группы могут быть необязательно замещены 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $-CH_3$ ,  $C(CH_3)_2OH$ ,  $OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-NH_2$  и  $-N(CH_3)_2$ .

[0062] В некоторых вариантах осуществления, включая варианты осуществления, приведенные выше, каждый из  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления, включая варианты осуществления, приведенные выше, каждый из  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $C_{1-4}$ гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления, включая варианты осуществления, приведенные выше, каждый из  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ галогеналкила.

[0063] В некоторых вариантах осуществления, включая варианты осуществления, приведенные выше, каждый из  $R^c$  и  $R^d$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления, включая варианты осуществления, приведенные выше, каждый из  $R^c$  и  $R^d$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $C_{1-4}$ гидроксиалкила. В некоторых вариантах осуществления, включая варианты осуществления, приведенные выше, каждый из  $R^c$  и  $R^d$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и  $C_{1-4}$ галогеналкила.

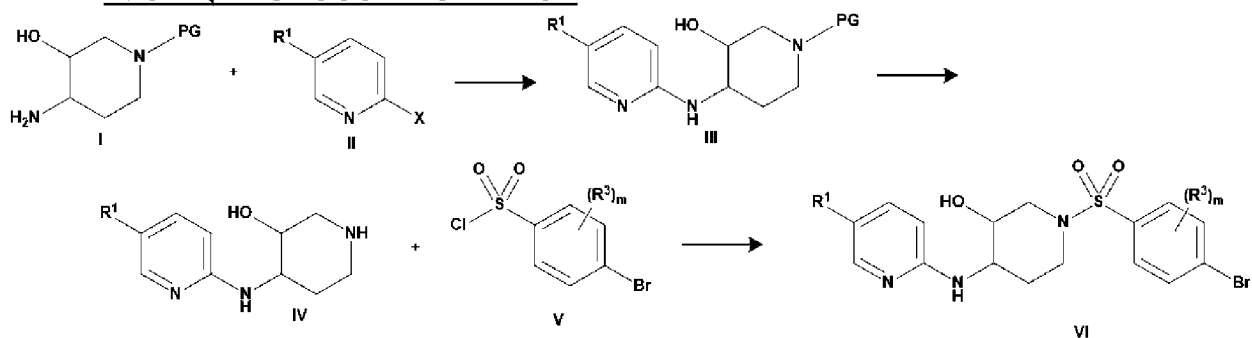
[0064] В некоторых вариантах осуществления, включая варианты осуществления, приведенные выше, подстрочный индекс  $m$  равняется 0 ( $R^3$  отсутствует). В других вариантах осуществления, включая варианты осуществления, приведенные выше, подстрочный индекс  $m$  равняется 1. В еще других вариантах осуществления, включая варианты осуществления, приведенные выше, подстрочный индекс  $m$  равняется 2.

[0065] В некоторых выбранных вариантах осуществления в данном документе представлены соединения формулы (I), где соединения выбраны из примеров, приведенных ниже, и/или представлены в таблицах 1-3.

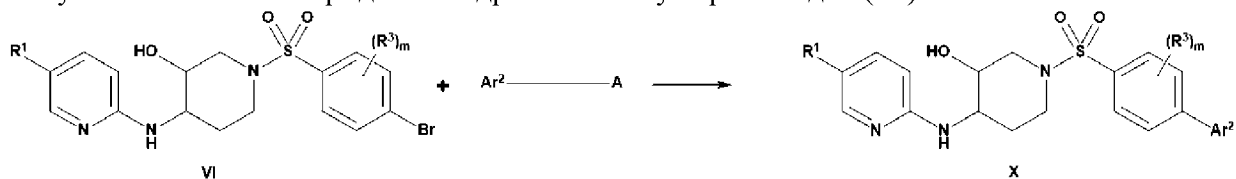
#### A. ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ

[0066] Схемы в примерах, приведенных ниже, предусматривают определенные пути синтеза, которым можно следовать для получения определенных соединений по настоящему изобретению. Другие пути или модификация путей, представленных ниже, с легкостью станут очевидными специалисту в данной области и находятся в пределах объема настоящего изобретения.

#### B. ОБЩИЕ СПОСОБЫ СИНТЕЗА



[0067] Соответствующим образом 1-N-защищенные 4-амино-3-гидроксипиперидины (I) могут быть введены в реакцию с 2-галоген-5-замещенными пиридинами (II) (X=F, Br или Cl) и основанием согласно реакции замещения S<sub>N</sub>Ar с образованием 4-аминопиридил-3-гидроксипиперидинов (III). Защитная группа может быть удалена в подходящих условиях с обеспечением получения 1-NH-пиперидинов (IV) в виде свободного основания или протонированной молекулы с противоионом. Данный амин может быть дополнительно обработан основанием и 4-бромсульфонилхлоридами (V), при необходимости несущими заместителями, согласно реакции сульфонамидирования с получением 4-аминопиридил-3-гидрокси-1-N-сульфонамидов (VI).



[0068] 4-Аминопиридил-3-гидрокси-1-N-пиперидинилсульфонамиды (VI) могут быть дополнительно преобразованы согласно прямой реакции перекрестного сочетания Судзуки (A=боронсодержащие соединения; арил/гетероарилбороновые кислоты или сложные эфиры) или согласно обмену бромида/сложного боронного эфира на бромид согласно реакции Мияуры (VI) с последующей реакцией сочетания Судзуки с арил/гетероарилбромидами (A=Br) с получением конечных соединений (X).

#### IV. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[0069] В дополнение к соединениям, представленным выше, композиции для модулирования активности CCR6 у людей и животных, как правило, будут содержать фармацевтический носитель или разбавитель.

[0070] Термин "композиция", используемый в данном документе, предназначен охватывать продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который прямо или косвенно является результатом комбинирования указанных ингредиентов в указанных количествах. Под "фармацевтически приемлемым" подразумевается, что носитель, разбавитель или вспомогательное вещество должны быть совместимы с другими ингредиентами состава и не оказывать вредного воздействия на субъекта, который их принимает.

[0071] Фармацевтические композиции для введения соединений по настоящему изобретению для удобства могут быть представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в уровне техники фармацевтики и доставки лекарственных средств. Все способы включают стадию обеспечения связывания активного ингредиента с носителем, который представляет собой один или несколько вспомогательных ингредиентов. В целом фармацевтические композиции получают посредством обеспечения равномерного и тщательного приведения активного ингредиента в связь с жидким носителем, или тонко измельченным твердым носителем, или обоими, а затем, при необходимости, придания формы продукту требуемого состава. В фармацевтическую композицию активное целевое соединение включают в количестве, достаточном для оказания требуемого эффекта на процесс или состояние заболевания.

[0072] Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут быть представлены в форме, подходящей для перорального применения, например, в виде таблеток, пастилок, таблеток для рассасывания, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий и самоэмульгирующихся препаратов, как описано в патенте США №6451339, твердых или мягких капсул, сиропов, настоек, растворов, буккального пластыря, перорального геля, жевательной резинки, жевательных таблеток, шипучего порошка и шипучих таблеток. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены в соответствии с любым способом, известным в уровне техники для получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей, антиоксидантов и консервантов, чтобы обеспечить фармацевтически привлекательные на вид и приятные на вкус препараты. Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые являются подходящими для получения таблеток. Данные вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия, карбонат кальция, карбонат натрия, глюкоза, маннит, сорбит, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие вещества, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающие вещества, такие как PVP, целлюлоза, PEG, крахмал, желатин или камедь акации, и смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть не

покрыты оболочкой или они могут быть покрыты кишечнорастворимой или иной оболочкой с помощью известных методик, чтобы задержать распад и всасывание в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить пролонгированное действие в течение длительного периода. Например, можно использовать материал, обеспечивающий задержку во времени, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Они также могут быть покрыты с помощью методик, описанных в патентах США №№ 4256108, 4166452 и 4265874, для формирования осмотических терапевтических таблеток для контролируемого высвобождения.

[0073] Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом. Кроме того, эмульсии могут быть получены с использованием несмешиваемых с водой ингредиентов, таких как масла, и стабилизированы поверхностно-активными веществами, такими как моно-диглицериды, сложные эфиры PEG и т. п.

[0074] Водные суспензии содержат активные вещества в смеси со вспомогательными веществами, подходящими для получения водных суспензий. Такими вспомогательными веществами являются суспендирующие средства, например карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, камедь трагаканта и камедь акации; диспергирующими или смачивающими средствами могут быть фосфатид природного происхождения, например лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтиленсорбит моноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с частичными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например полиэтиленсорбитан моноолеат. Водные суспензии могут также содержать один или несколько консервантов, например, этил, или н-пропил, п-гидроксибензоат, один или несколько красителей, один или несколько ароматизаторов и один или несколько подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

[0075] Масляные суспензии могут быть составлены посредством суспендирования активного ингредиента в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как описанные выше, и ароматизаторы могут быть добавлены для обеспечения приятного на вкус препарата для перорального применения. Эти композиции могут быть сохранены за счет добавления

антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

[0076] Способные к диспергированию порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии посредством добавления воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или несколькими консервантами. Подходящие диспергирующие или смачивающие средства и суспендирующие средства являются примером средств, которые уже упоминались выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

[0077] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут быть представлены в форме эмульсий "масло в воде". Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например жидкий парафин, или их смеси. Подходящими эмульгаторами могут быть встречающиеся в природе камеди, например камедь акации или камедь трагаканта, встречающиеся в природе фосфатиды, например соя, лецитин, и сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, например сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации указанных частичных сложных эфиров с этиленоксидом, например полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсии могут также содержать подсластители и ароматизаторы.

[0078] Сиропы и настойки могут быть составлены с подсластителями, например глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие составы могут также содержать смягчительное средство, консервант, а также ароматизаторы и красители. Растворы для перорального применения могут быть получены в комбинации, например, с циклодекстрином, PEG и поверхностно-активными веществами.

[0079] Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильной инъекционной водной или олеагенной суспензии. Эта суспензия может быть составлена в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств, которые были упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых сред-носителей и растворителей, которые могут быть использованы, имеют место вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяют стерильные фиксированные масла. Для этой цели можно использовать любое безвкусное фиксированное масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение в получении инъекционных препаратов.

[0080] Соединения по настоящему изобретению также могут быть назначены в форме суппозитория для ректального введения лекарственного средства. Эти

композиции могут быть получены посредством смешивания лекарственного средства с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре и поэтому будет плавиться в прямой кишке, высвобождая лекарственное средство. К таким материалам относятся масло какао и полиэтиленгликоли. Кроме того, соединения могут быть введены через глазную доставку с помощью растворов или мазей. Кроме того, трансдермальная доставка соединений может быть осуществлена с помощью ионтофоретических пластырей и т. п. Для местного применения применяют кремы, мази, желе, растворы или суспензии и т. д., содержащие соединения по настоящему изобретению. Используемое в данном документе местное применение также подразумевает использование средств для промываний и полосканий ротовой полости.

[0081] Соединения по настоящему изобретению могут быть составлены для внесения в медицинское устройство, которое может включать любое из ряда традиционных графтов, стентов, в том числе стент-графтов, катетеров, баллонных катетеров, захватывающих корзинок или других устройств, которые могут быть размещены или перманентно имплантированы в полость организма. В качестве конкретного примера будет желательно иметь устройства и способы, которые могут обеспечивать доставку соединений по настоящему изобретению в участок организма, который был подвержен лечению инвазивной методикой.

[0082] В иллюстративном варианте осуществления ингибирующее средство по настоящему изобретению может быть внесено в медицинское устройство, такое как стент, и доставлено в подлежащий лечению участок для обеспечения лечения части организма.

[0083] Стенты применялись в качестве носителей для доставки терапевтических средств (т. е. лекарственных средств). В общем, внутрисосудистые стенты перманентно имплантируются в коронарные или периферические сосуды. Конструкции стентов включают таковые из патентов США №№ 4733655 (Palmaz), 4800882 (Gianturco) или 4886062 (Wiktor). Такие конструкции включают как металлические, так и полимерные стенты, а также саморасширяющиеся и расширяемые с помощью баллона стенты. Стенты также могут применяться для доставки лекарственного средства в область контакта с сосудистой сетью, как раскрыто, например, в патенте США № 5102417 (Palmaz) и в международных заявках на патент №№ WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) и WO 90/13332 (Седарс-Синайский медицинский центр), патенте США № 5419760 (Narciso, Jr.) и патенте США № 5429634 (Narciso, Jr.). Стенты также применялись для доставки вирусов к стенке полости для обеспечения доставки генов, как раскрыто в заявке на патент США № 5833651 (Donovan et al.).

[0084] Термин "внесенный" означает, что ингибирующее средство покрывает, адсорбировано, помещено или другим образом включено в устройство посредством способов, известных в уровне техники. Например, ингибирующее средство может быть захвачено и высвобождено изнутри полимерных материалов ("матричный тип") или окружено и высвобождено через полимерные материалы ("резервуарный тип"), при этом



они покрывают медицинское устройство или простираются по всему его объему. В последнем примере ингибирующее средство может быть заключено в полимерные материалы или соединено с полимерными материалами с применением одной или нескольких методик создания таких материалов, известных в уровне техники. В других составах ингибирующее средство может быть связано с поверхностью медицинского устройства без необходимости в покрывании посредством отщепляемых связей и высвобождено с течением времени, может быть удалено с помощью активных механических или химических процессов или находится в перманентно иммобилизированной форме, которая подает ингибирующее средство в область имплантации.

[0085] В одном варианте осуществления ингибирующее средство может быть включено в полимерные композиции в ходе образования биологически совместимых средств для нанесения покрытия для медицинских устройств, таких как стенты. Средства для нанесения покрытия, полученные из таких компонентов, как правило, являются однородными и применимы для нанесения покрытия на некоторое количество устройств, сконструированных для имплантации.

[0086] Полимер может представлять собой либо биостабильный, либо биорассасывающийся полимер в зависимости от требуемой скорости высвобождения или требуемой степени стабильности полимера, но биорассасывающийся полимер является предпочтительным для данного варианта осуществления, поскольку в отличие от биостабильного полимера он не будет присутствовать в течение длительного периода после имплантации, вызывая какие-либо неблагоприятные, хронические местные ответы. Биорассасывающиеся полимеры, которые можно применять, включают без ограничения поли(L-молочную кислоту), поликапролактон, полигликолид (PGA), сополимер лактида и гликолида (PLLA/PGA), поли(гидроксibuтират), сополимер гидроксibuтирата и валерата, полидиоксанон, сложный полиортоэфир, полиангидрид, поли(гликолевую кислоту), поли(D-молочную кислоту), поли(L-молочную кислоту), поли(D, L-молочную кислоту), поли(D, L-лактид) (PLA), поли(L-лактид) (PLLA), сополимер гликолевой кислоты триметиленкарбоната (PGA/PTMC), полиэтиленоксид (PEO), полидиоксанон (PDS), сложный полиортоэфир, сложный полиэфир фосфорной кислоты и уретана, поли(аминокислоты), цианоакрилаты, поли(триметиленкарбонат), поли(иминокарбонат), сополимеры эфиров и сложных эфиров (например, PEO/PLA), полиалкиленоксалаты, полифосфазены и биомолекулы, такие как фибрин, фибриноген, целлюлоза, крахмал, коллаген и гиалуроновая кислота, поли(эпсилон-капролактон), полигидроксимасляную кислоту, сложные полиортоэфиры, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты, перекрестно связанные или амфипатические блок-сополимеры гидрогелей и другие подходящие биорассасывающиеся полимеры, известные в уровне техники. Также можно применять биостабильные полимеры с относительно низким хроническим ответом тканей, такие как полиуретаны, силиконы и сложные полиэфиры, а также можно применять другие полимеры, если они могут быть растворены и отверждены

или полимеризованы на медицинском устройстве, такие как полиолефины, полиизобутилен и сополимеры этилена и альфаолефина; акриловые полимеры и сополимеры, полимеры и сополимеры винилгалогенида, такие как поливинилхлорид; поливинилпирролидон; поливинилэферы, такие как поливинилметилэфир; поливинилиденгалогениды, такие как поливинилиденфторид и поливинилиденхлорид; полиакрилонитрил, поливинилкетоны; поливинилароматические соединения, такие как полистирол, сложные поливинилэферы, такие как поливинилацетат; сополимеры мономеров винила друг с другом и олефинами, такие как сополимеры этилена и метилметакрилата, сополимеры акрилонитрила и стирола, ABS-смолы и сополимеры этилена и винилацетата; сополимер пирана; полигидроксипропил-метакриламид-фенол; полигидроксиэтил-аспартамид-фенол; полиэтиленоксид-полилизин, замещенный остатками пальмитоила; полиамиды, такие как нейлон 66 и поликапролактан; алкидные смолы, поликарбонаты; полиоксиметилены; полиимиды; полиэферы; эпоксидные смолы, полиуретаны; вискоза; триацетат вискозы; целлюлоза, ацетилцеллюлоза, бутират целлюлозы; бутират ацетилцеллюлозы; целлофан; нитрат целлюлозы; пропионат целлюлозы; простые эферы целлюлозы и карбоксиметилцеллюлоза.

[0087] Полимеры и полупроницаемые полимерные матрицы могут быть сформированы в формованные изделия, такие как клапаны, стенты, трубки, протезы и т. п.

[0088] В одном варианте осуществления настоящего изобретения ингибирующее средство по настоящему изобретению связано с полимером или полупроницаемой полимерной матрицей, которую формируют в виде стента или устройства стент-графта.

[0089] Как правило, полимеры наносят на поверхность имплантируемого устройства путем нанесения покрытия методом центрифугирования, погружения или опрыскивания. Также для данной цели можно применять дополнительные способы, известные в уровне техники. Способы опрыскивания включают традиционные способы, а также методики внесения в микрообъеме с помощью устройства распыления струйного типа. Кроме того, полимер может быть нанесен на имплантируемое устройство с применением фотолитографии для помещения полимера только на конкретные части устройства. Данное покрытие устройства обеспечивает однородный слой по устройству, что обеспечивает улучшенную диффузию различных аналитов через покрытие устройства.

[0090] В других вариантах осуществления настоящего изобретения ингибирующее средство составлено для высвобождения из полимерного покрытия во внешнюю среду, в которую помещено медицинское устройство. Ингибирующее средство может подвергаться высвобождению регулируемым образом в течение длительного временного отрезка (например, месяцев) при использовании по меньшей мере одной из нескольких широко известных методик, предусматривающих использование полимерных носителей или слоев для регулирования выделения. Некоторые из таких методик были ранее описаны в заявке на патент США 20040243225 А1.

[0091] Более того, как описано, например, в патенте США № 6770729, реагентами и

условиями реакции полимерных композиций можно манипулировать таким образом, чтобы можно было регулировать высвобождение ингибирующего средства из полимерного покрытия. Например, для регулирования высвобождения ингибирующего средства из полимерного покрытия можно модулировать коэффициент диффузии одного или нескольких полимерных покрытий. Развивая эту тему, коэффициент диффузии одного или нескольких полимерных покрытий можно регулировать для модуляции способности аналита, который присутствует в среде, в которую помещено медицинское устройство (например, аналит, который способствует разрушению или гидролизу некоторой части полимера), достигать одного или нескольких компонентов внутри полимерной композиции (и, например, тем самым модулируя высвобождение ингибирующего средства из полимерного покрытия). Еще один вариант осуществления настоящего изобретения включает устройство, характеризующееся совокупностью полимерных покрытий, которые характеризуются совокупностью коэффициентов диффузии. В таких вариантах осуществления настоящего изобретения высвобождение ингибирующего средства из полимерного покрытия можно модулировать с помощью совокупности полимерных покрытий.

[0092] В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения высвобождение ингибирующего средства из полимерного покрытия регулируют путем модулирования одного или нескольких свойств полимерной композиции, таких как присутствие одного или нескольких эндогенных или экзогенных соединений или в качестве альтернативы рН полимерной композиции. Например, определенные полимерные композиции могут быть сконструированы для обеспечения высвобождения ингибирующего средства в ответ на уменьшение рН полимерной композиции. В качестве альтернативы определенные полимерные композиции могут быть сконструированы для обеспечения высвобождения ингибирующего средства в ответ на присутствие пероксида водорода.

#### V. Способы лечения заболеваний, модулируемых с помощью CCR6

[0093] В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способы лечения или предупреждения CCR6-опосредованного состояния или заболевания путем введения субъекту, у которого имеется такое состояние или заболевание, терапевтически эффективного количества любого соединения по настоящему изобретению. Иллюстративные соединения для применения в способах по настоящему изобретению представляют собой такие соединения, которые представлены выше, а также соединения, конкретно проиллюстрированные в примерах ниже и представленные конкретными структурами, приведенными в данном документе. "Субъект" определен в данном документе как включающий животных, таких как млекопитающие, включающие без ограничения приматов (например, людей), коров, овец, коз, лошадей, собак, кошек, кроликов, крыс, мышей и т. п. В других вариантах осуществления субъектом является человек.

[0094] Используемая в данном документе фраза "CCR6-опосредованное состояние

или заболевание" и родственные фразы и термины относятся к состоянию или заболеванию, характеризующимся ненормальной, например меньшей или большей чем нормальная, функциональной активностью CCR6. Ненормальная функциональная активность CCR6 может возникать как результат экспрессии CCR6 в клетках, которые обычно не экспрессируют CCR6, увеличенной экспрессии CCR6 (приводящей, например, к воспалительным и иммунорегуляторным нарушениям и заболеваниям) или уменьшенной экспрессии CCR6. Также ненормальная функциональная активность CCR6 может возникать как результат секреции CCL20 клетками, которые обычно не секретируют CCL20, увеличенной экспрессии CCL20 (приводящей, например, к воспалительным и иммунорегуляторным нарушениям и заболеваниям) или уменьшенной экспрессии CCL20. CCR6-опосредованное состояние или заболевание может быть полностью или частично опосредованным ненормальной функциональной активностью CCR6. Однако, CCR6-опосредованное состояние или заболевание является таким, при котором модуляция CCR6 приводит к некоторому эффекту в отношении первопричинного состояния или заболевания (например, антагонист CCR6 приводит к некоторому улучшению благополучия пациентов у по меньшей мере некоторых пациентов).

[0095] Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество заявленного соединения, которое вызовет биологический или медицинский ответ в ткани, системе, у животного или человека, который представляет интерес для исследователя, ветеринара, медицинского специалиста или другого клинициста.

[0096] Заболевания и состояния, ассоциированные с воспалением, инфекцией и раком, могут быть подвергнуты лечению или предотвращены с помощью соединений и композиций по настоящему изобретению. В одной группе вариантов осуществления заболевания или состояния, включая хронические заболевания, у людей или других видов могут быть подвергнуты лечению с помощью ингибиторов функции CCR6. Такие заболевания или состояния включают (1) аллергические заболевания, такие как системные анафилактические реакции или реакции гиперчувствительности, аллергические реакции на лекарственные средства, аллергические реакции на укусы насекомых и пищевые аллергические реакции, (2) воспалительные заболевания кишечника, такие как болезнь Крона, язвенный колит, илеит и энтерит, (3) вагинит, (4) псориаз и виды воспалительного дерматоза, такие как дерматит, экзема, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, крапивница и пруриг, витилиго (5) васкулит, (6) спондилоартропатии, (7) склеродермию, (8) астму и респираторные аллергические заболевания, такие как аллергическая астма, аллергический ринит, заболевания легких, связанные со гиперчувствительностью и т. п., (9) аутоиммунные заболевания, такие как артрит (включая ревматоидный и псориатический), а также, например, тиреоидит Хашимото и заболевание Грейвса, рассеянный склероз, системная красная волчанка, диабет I типа, гломерулонефрит и т. п., (10) отторжение трансплантата (включая отторжение аллотрансплантата и реакцию "трансплантат против хозяина") и (11) другие заболевания, при которых подлежат подавлению нежелательные воспалительные ответы, такие как

атеросклероз, миозит, нейродегенеративные заболевания (например, болезнь Альцгеймера), энцефалит, менингит, гепатит, нефрит, сепсис, саркоидоз, аллергический конъюнктивит, отит, хроническая обструктивная болезнь легких, синусит, синдром Бехчета и подагра.

[0097] В другом варианте осуществления способы по настоящему изобретению направлены на лечение заболеваний или состояний, выбранных из аллергических заболеваний, псориаза, кожных состояний, таких как атопический дерматит и астма, а также склеродермии.

[0098] В другой группе вариантов осуществления модуляция CCR6-зависимой направленной миграции регуляторных Т-клеток может быть осуществлена для лечения заболеваний или состояний, включающих виды рака, инфекционные заболевания (вирусные инфекции, например ВИЧ-инфекцию, и бактериальные инфекции) и иммуносупрессивные заболевания, такие как состояния после трансплантации органов и состояния после трансплантации кожи. Подразумевается, что термин "состояния после трансплантации органов" включает состояния после трансплантации костного мозга и состояния после трансплантации солидных органов (например, почки, печени, легкого, сердца, поджелудочной железы или их комбинации).

[0099] В зависимости от заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта соединения по настоящему изобретению можно вводить пероральным, парентеральным (например, с помощью внутримышечной, внутривенной, внутривенной, ICV-, интрацестеральной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или имплантата), ингаляционным, назальным, вагинальным, ректальным, подъязычным или местным путями введения и можно составлять, отдельно или вместе, в виде подходящих единичных дозированных составов, содержащих традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и среды-носители, подходящие для каждого пути введения. Настоящее изобретение также предусматривает введение соединений по настоящему изобретению в составе в виде депо-формы.

[0100] Специалисты в данной области поймут, что средства, которые модулируют активность CCR6, в схемах лечения могут быть объединены с другими терапевтическими средствами и/или с химиотерапевтическими средствами или лучевой терапией. В некоторых случаях количество химиотерапевтического средства или облучения представляет собой количество, которое бы являлось субтерапевтическим, если бы предоставлялось без комбинирования с композицией по настоящему изобретению. Специалисты в данной области поймут, что "комбинации" могут предусматривать комбинации с точки зрения средств лечения (т. е. два или более лекарственных средств могут быть введены в виде смеси, или по меньшей мере одновременно, или по меньшей мере введены субъекту в разные моменты времени, но таким образом, чтобы они присутствовали в системе кровообращения субъекта в одно и то же время). Кроме того, композиции по настоящему изобретению можно вводить до или после осуществления второй терапевтической схемы, например до или после дозы химиотерапии или

облучения.

[0101] Соответственно, соединения по настоящему изобретению применимы в предупреждении и лечении широкого разнообразия воспалительных и иммунорегуляторных нарушений и заболеваний.

[0102] В лечении или предупреждении состояний, для которых требуется модуляция хемокинового рецептора, подходящий уровень дозировки, как правило, будет составлять приблизительно от 0,001 до 100 мг на кг веса тела пациента в день, которые могут быть введены в виде одной или нескольких доз. В другом варианте осуществления уровень дозировки будет составлять от приблизительно 0,01 до приблизительно 25 мг/кг в день. В другом варианте осуществления уровень дозировки будет составлять от приблизительно 0,05 до приблизительно 10 мг/кг в день. Подходящий уровень дозировки может составлять приблизительно от 0,01 до 25 мг/кг в день, приблизительно от 0,05 до 10 мг/кг в день или приблизительно от 0,1 до 5 мг/кг в день. В пределах данного диапазона дозировка может составлять от 0,005 до 0,05, от 0,05 до 0,5 или от 0,5 до 5,0 мг/кг в день. В случае перорального введения композиции могут быть представлены в форме таблеток, содержащих от 1,0 до 1000 миллиграмм активного ингредиента, в частности 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 и 1000,0 миллиграмма активного ингредиента для регулировки дозировки в соответствии с симптомами у пациента, подлежащего лечению. Соединения можно вводить согласно схеме от 1 до 4 раз в день или в других вариантах осуществления один раз или дважды в день.

[0103] Однако, будет понятно, что конкретный уровень дозы и частота введения доз для любого конкретного пациента могут варьироваться и будут зависеть от ряда различных факторов, включающих активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и длительность действия указанного соединения, возраст, вес тела, характеристики наследственности, общее состояние здоровья, пол и режим питания субъекта, а также способ и время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного состояния, в отношении которого субъект проходит терапию.

[0104] Заболевания и состояния, ассоциированные с воспалением, иммунным нарушением, инфекцией и раком, могут быть подвергнуты лечению или предупреждены с помощью соединений, композиций и способов по настоящему изобретению.

[0105] Соединения и композиции по настоящему изобретению можно комбинировать с другими соединениями и композициями, характеризующимися родственными вариантами применимости для предупреждения и лечения состояния или заболевания, представляющего интерес, такого как воспалительные или аутоиммунные нарушения, состояния и заболевания, включающие воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, остеоартрит, псориатический артрит, полиартикулярный артрит, рассеянный склероз, аллергические заболевания, псориаз, атопический дерматит и астму, и патологии, приведенные выше.

[0106] Например, в лечении или предупреждении воспаления, или аутоиммунной реакции, или, например, потери костной массы, ассоциированной с артритом, соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять совместно с противовоспалительным или болеутоляющим средством, таким как агонист опиатных рецепторов, ингибитор липоксигеназы, такой как ингибитор 5-липоксигеназы, ингибитор циклооксигеназы, такой как ингибитор циклооксигеназы-2, ингибитор интерлейкина, такой как ингибитор интерлейкина-1, антагонист NMDA, ингибитор оксида азота или ингибитор синтеза оксида азота, нестероидное противовоспалительное средство или подавляющее цитокины противовоспалительное средство, например с соединением, таким как ацетаминофен, аспирин, кодеин, фентанил, ибупрофен, индометацин, кеторолак, морфин, напроксен, фенацетин, пироксикам, стероидное болеутоляющее средство, суфентанил, сулиндак, тенидап и т. п. Подобным образом соединения и композиции по настоящему изобретению можно вводить с болеутоляющим средством из вышеприведенного перечня; потенцирующим средством, таким как кофеин, антагонист H<sub>2</sub> (например, ранитидин), симетикон, гидроксид алюминия или магния; противоотечным средством, таким как фенилэфрин, фенилпропаноламин, псевдоэфедрин, оксиметазолин, эпинефрин, нафазолин, ксилометазолин, пропилгекседрин или леводезоксиэфедрин; противокашлевым средством, таким как кодеин, гидрокодон, карамифен, карбетапентан или декстрометорфан; диуретическим средством и антигистаминным средством, обладающим или не обладающим седативным действием.

[0107] Аналогичным образом соединения и композиции по настоящему изобретению можно применять в комбинации с другими лекарственными средствами, которые применяются в лечении, предупреждении, подавлении или уменьшении интенсивности проявлений заболеваний или состояний, в случае которых являются применимыми соединения и композиции по настоящему изобретению. Такие другие лекарственные средства можно вводить посредством пути и в количестве, обычно применяемых в их случае, одновременно или последовательно с соединением или композицией по настоящему изобретению. Если соединение или композицию по настоящему изобретению применяют одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, также можно использовать фармацевтическую композицию, содержащую такие другие лекарственные средства в дополнение к соединению или композиции по настоящему изобретению. Соответственно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают композиции, которые также содержат один или несколько других активных ингредиентов или терапевтических средств в дополнение к соединению или композиции по настоящему изобретению. Примеры других терапевтических средств, которые можно комбинировать с соединением или композицией по настоящему изобретению, либо при введении по отдельности, либо в одних и тех же фармацевтических композициях, включают без ограничения (a) антагонисты VLA-4, (b) кортикостероиды, такие как беклометазон, метилпреднизолон, бетаметазон, преднизон, преднизолон, дексаметазон, флутиказон, гидрокортизон, будесонид, триамцинолон,

салметерол, сальбутамол, форметерол; (с) иммуносупрессанты, такие как циклоспорин (циклоспорин А, Sandimmune®, Neoral®), такролимус (FK-506, Prograf®), рапамицин (сиролимус, Rapamune®), тофацитиниб (Xeljanz®) и другие иммуносупрессанты типа FK-506, а также микофенолат, например микофенолата мофетил (CellCept®); (d) антигистаминные средства (антагонисты H1-гистаминовых рецепторов), такие как бромфенирамин, хлорфенирамин, дексхлорфенирамин, трипролидин, клемастин, дифенгидрамин, дифенилпиралин, трипеленнамин, гидроксизин, метдилазин, прометазин, тримепразин, азатадин, ципрогептадин, антазолин, фенирамин, пириламин, астемизол, терфенадин, лоратадин, цетиризин, фексофенадин, дезкарбоэтоксилоратадин и т. п.; (е) нестероидные антиастматические средства (например, тербуталин, метапротеренол, фенотерол, изоэтарин, альбутерол, битолтерол и пирбутерол), теофиллин, кромолин-натрий, атропин, ипратропия бромид, антагонисты лейкотриеновых рецепторов (например, зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст, иралукаст, побилукаст и SKB-106,203), ингибиторы биосинтеза лейкотриенов (зилейтон, BAY-1005); (f) нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), такие как производные пропионовой кислоты (например, алминопрофен, беноксапрофен, буклоксовую кислоту, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индопрофен, кетопрофен, ниропрофен, напроксен, оксaproзин, пирпрофен, пранопрофен, супрофен, тиапрофеновую кислоту и тиоксапрофен), производные уксусной кислоты (например, индометацин, ацетаметацин, алклофенак, клиданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозовую кислоту, фентиазак, фуурофенак, ибуфенак, изоксепак, окспинак, сулиндак, тиопинак, толметин, зидометацин и зомепаирак), производные феноамовой кислоты (например, флуфенамовую кислоту, меклофенамовую кислоту, мефенамовую кислоту, нифлумовую кислоту и толфенамовую кислоту), производные бифенилкарбоновой кислоты (например, дифлунисал и флуфенисал), оксикамы (например, изоксикам, пироксикам, судоксикам и теноксикам), салицилаты (например, ацетилсалициловую кислоту и сульфасалазин) и пиразолоны (например, апазон, безпиперилон, фепазон, мофебутазон, оксифенбутазон и фенилбутазон); (g) ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), такие как целекоксиб (Celebrex®) и рофекоксиб (Vioxx®); (h) ингибиторы фосфодиэстеразы IV типа (PDE IV); (i) соединения золота, такие как ауранофин и ауортиоглюкоза, (j) этанерцепт (Enbrel®), (k) средства терапии на основе антител, такие как ортоклон (ОКТ3), даклизумаб (Zenarax®), базиликсимаб (Simulect®) и инфликсимаб (Remicade®), адалимумаб (Humira®), голимумаб (Simponi®), ритуксимаб (Rituxan®), тоцилизумаб (Actemra®), (l) другие антагонисты хемокиновых рецепторов, особенно CCR5, CXCR2, CXCR3, CCR2, CCR3, CCR4, CCR7, CX<sub>3</sub>CR1 и CXCR6; (m) смазывающие вещества или смягчающие вещества, такие как вазелин и ланолин, (n) кератолитические средства (например, тазаротен), (o) производные витамина D<sub>3</sub>, например кальципотриен или кальципотриол (Dovonex®), (p) PUVA, (q) антралин (Drithrocreme®), (r) этретинат (Tegison®) и изотретиноин, а также (s) терапевтические средства от рассеянного склероза, такие как интерферон β-1β (Betaseron®), интерферон (β-1α (Avonex®), азатиоприн



(Imurek®, Imuran®), глатирамера ацетат (Caroxone®), глюкокортикоид (например, преднизолон) и циклофосфамид, (t) DMARDS, такие как метотрексат и лефлуномид, (u) другие соединения, такие как 5-аминосалициловая кислота и пролекарства на ее основе; гидроксихлорохин; D-пеницилламин; ингибиторы обмена веществ, такие как азатиоприн, 6-меркаптопурин и метотрексат; ингибиторы синтеза ДНК, такие как гидроксимочевина, и вещества, разрушающие микротрубочки, такие как колхицин, а также ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб (Velcade®). Весовое соотношение соединения по настоящему изобретению и второго активного ингредиента может варьироваться и будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. Как правило, будет применяться эффективная доза каждого из них. Таким образом, например, если соединение по настоящему изобретению комбинируют с NSAID, весовое соотношение соединения по настоящему изобретению и NSAID, как правило, находится в диапазоне от приблизительно 1000:1 до приблизительно 1:1000, а в других вариантах осуществления от приблизительно 200:1 до приблизительно 1:200. Также комбинации соединения по настоящему изобретению и других активных ингредиентов, как правило, будут согласовываться с вышеуказанным диапазоном, но в каждом случае должна применяться эффективная доза каждого активного ингредиента.

#### VI. Примеры

[0108] Следующие примеры предложены для иллюстрации, а не для ограничения заявленного изобретения.

[0109] Реагенты и растворители, используемые ниже, могут быть получены от коммерческих источников, таких как Aldrich Chemical Co. (Миолуоки, Висконсин, США). <sup>1</sup>H-ЯМР регистрировали на спектрометре ЯМР Varian Mercury 400 МГц. Значимые пики приведены относительно TMS и табулированы в порядке: мультиплетность (s - синглет; d - дублет; t - триплет; q - квартет; m - мультиплет) и количество протонов. Результаты масс-спектрометрии приведены в виде соотношения массы и заряда с последующим относительным содержанием каждого иона (в скобках). В таблицах приводится одно значение m/e для иона M+H (или, как отмечено, M-H), содержащего наиболее распространенные атомные изотопы. Изотопные паттерны во всех случаях соответствуют предполагаемой формуле. Анализ методом масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ESI) проводили на масс-спектрометре с электрораспылением Hewlett-Packard MSD с использованием HPLC HP1100, оснащенного колонкой Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 X 50 мм, 5 микрон, для доставки образца. Обычно аналит растворяли в метаноле при концентрации 0,1 мг/мл и 1 микролитр растворителя для доставки вводили в масс-спектрометр, который проводил сканирование при 100-1500 Дальтон. Все соединения можно было анализировать в положительном режиме ESI, используя ацетонитрил/воду с 1% муравьиной кислоты в качестве растворителя для доставки. Соединения, представленные ниже, также можно было анализировать в отрицательном режиме ESI с применением 2 mM NH<sub>4</sub>OAc в смеси ацетонитрил/вода в качестве системы доставки.

[0110] В примерах и во всем описании настоящего изобретения используются следующие сокращения:

HPLC: жидкостная хроматография высокого давления; DMF: диметилформамид; TFA: трифторуксусная кислота; THF: тетрагидрофуран; EtOAc: этилацетат;  $\text{BOC}_2\text{O}$ : дитретбутилдикарбонат или ангидрид BOC; HPLC: жидкостная хроматография высокого давления; DIPEA: диизопропилэтиламин; HBTU: гексафторфосфат *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония; drpf: 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен;  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ : трис(добензилиденацетон)дипалладий(0); DIPEA: диизопропилэтиламин; DMP: диметилфталат; Me: метил; Et: этил; DCM: дихлорметан.

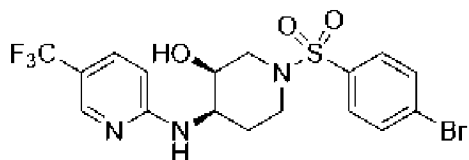
[0111] Соединения, подпадающие под объем настоящего изобретения, могут быть синтезированы, как описано ниже, с использованием ряда различных реакций, известных специалисту в данной области. Специалисту в данной области также будет понятно, что для синтеза целевых соединений по настоящему изобретению могут быть использованы альтернативные способы, и что подходы, описанные в данном документе, не являются исчерпывающими, но обеспечивают широко применимые и практичные пути получения представляющих интерес соединений.

[0112] Определенные молекулы, заявленные в настоящем патенте, могут существовать в различных энантиомерных и диастереомерных формах, и заявлены все такие варианты данных соединений.

[0113] Подробное описание экспериментальных процедур, применяемых для синтеза ключевых соединений в данном тексте, приводит к получению молекул, которые описываются физическими данными, идентифицирующими их, а также структурными изображениями, связанными с ними.

[0114] Специалистам в данной области также будет известно, что в ходе стандартных процедур в органической химии часто используются кислоты и основания. В ходе экспериментальных процедур, описанных в настоящем патенте, иногда получают соли исходных соединений, если они обладают необходимой свойственной им кислотностью или основностью.

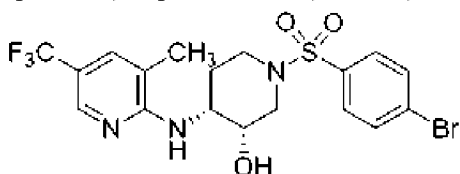
Пример А. Получение бромосодержащего промежуточного соединения (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола



[0115] В круглодонную колбу добавляли *tert*-бутил-(3*S*,4*R*)-4-амино-3-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилат (8,65 г, 40 ммоль), 2-бром-5-(трифторметил)пиридин (18,08 г, 80 ммоль), NMP (40 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламин (21 мл, 120 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью 2 М HCl (100 мл, 200 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь

охлаждали до комнатной температуры и промывали 2-метилтетрагидрофураном (2×100 мл). Органический слой отбрасывали и повышали основность водного слоя до pH 13-14 путем добавления 50% водн. гидроксида натрия и экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (5×100 мл). Объединенные органические слои перемешивали и добавляли раствор бикарбоната натрия (5,04 г, 60 ммоль) в воде (100 мл), затем 4-бромбензолсульфонилхлорид (10,22 г, 40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. Слои разделяли, и органический слой промывали водой (100 мл) и концентрировали. Растворитель заменяли на толуол и наблюдалось образование белого твердого вещества. Твердое вещество фильтровали, промывали толуолом и высушивали с получением (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 480,0, обнаруженное 480,1.

Пример В. (3*S*,4*R*)-1-((4-Бромфенил)сульфонил)-4-((3-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол

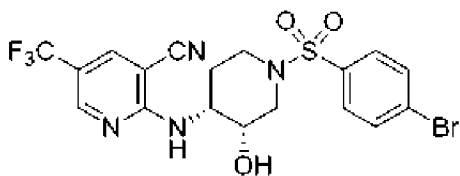


[0116] К трет-бутил-*N*-[(3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-пиперидил]карбамату (10,0 г, 0,046 моль) в 100 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли 100 мл нас. NaHCO<sub>3</sub> и 4-бромбензолсульфонилхлорид (12,32 г, 0,048 моль). Неоднородную смесь перемешивали с помощью верхнеприводной мешалки в течение 16 ч. Твердые вещества собирали путем фильтрования и осадок ополаскивали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Материал высушивали под вакуумом с получением трет-бутил-*N*-[(3*S*,4*R*)-1-(4-бромфенил)сульфонил-3-гидрокси-4-пиперидил]карбамата.

[0117] К трет-бутил-*N*-[(3*S*,4*R*)-1-(4-бромфенил)сульфонил-3-гидрокси-4-пиперидил]карбамату (17,28 г, 0,040 моль) в круглодонной колбе объемом 200 мл добавляли смесь 4 М HCl/диоксан (84,4 мл, 0,336 моль). Однородную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Смесь выливали в 500 мл Et<sub>2</sub>O. Твердые вещества отфильтровывали и высушивали на воздухе с получением гидрохлорида (3*S*,4*R*)-4-амино-1-(4-бромфенил)сульфонилпиперидин-3-ола.

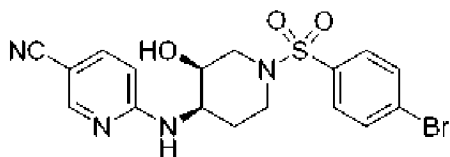
[0118] К гидрохлориду (3*S*,4*R*)-4-амино-1-(4-бромфенил)сульфонилпиперидин-3-ола (250 мг, 0,67 ммоль) в 1 мл NMP добавляли 2-хлор-3-метил-5-(трифторметил)пиридин (275 мг, 1,40 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (337 мкл, 1,93 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем при 120°C в течение 24 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (30 мл), промывали с помощью H<sub>2</sub>O (4×15 мл) и солевого раствора (30 мл). Органическую фазу отделяли, высушивали с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на SiO<sub>2</sub> (гексаны/этилацетат) с получением (3*S*,4*R*)-1-(4-бромфенил)сульфонил-4-[[3-метил-5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 494,0/496,0, обнаруженное 493,9/495,9.

Пример С. 2-(((3*S*,4*R*)-1-((4-Бромфенил)сульфонил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)никотинитрил



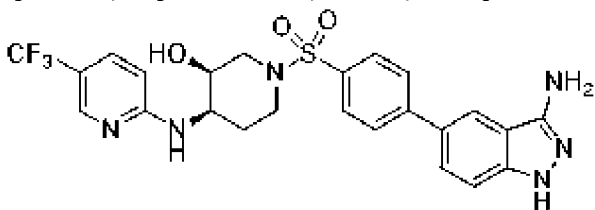
[0119] Смесь 2-хлор-5-(трифторметил)никотинитрила (103 мг, 0,50 ммоль), гидрохлорида (3*S*,4*R*)-4-амино-1-((4-бромфенил)сульфонил)пиперидин-3-ола (279 мг, 0,75 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,26 мл, 1,5 ммоль) в NMP (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> (гексаны/этилацетат) с получением 2-(((3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)никотинитрила. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 505,0, обнаруженное 504,9.

Пример D. 6-(((3*S*,4*R*)-1-((4-Бромфенил)сульфонил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)амино)никотинитрил



[0120] 6-(((3*S*,4*R*)-1-((4-Бромфенил)сульфонил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)амино)никотинитрил синтезировали посредством процедуры, описанной в примере С, начиная с гидрохлорида (3*S*,4*R*)-4-амино-1-((4-бромфенил)сульфонил)пиперидин-3-ола и 6-фторникотинитрила.

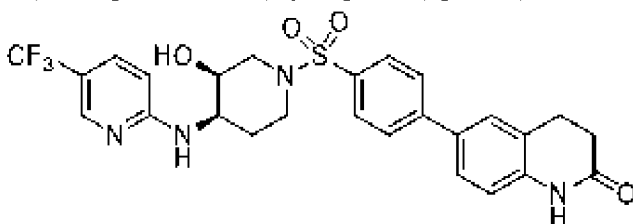
Пример 1. (3*S*,4*R*)-1-((4-(3-Амино-1*H*-индазол-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0121] К (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (70 мг, 0,14 ммоль) добавляли 2 М К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> (0,23 мл, 0,46 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индазол-3-амин (42 мг, 0,16 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (12 мг, 0,014 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой. К полученному добавляли 1 мл диоксана. Смесь продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением (3*S*,4*R*)-1-((4-(3-амино-1*H*-

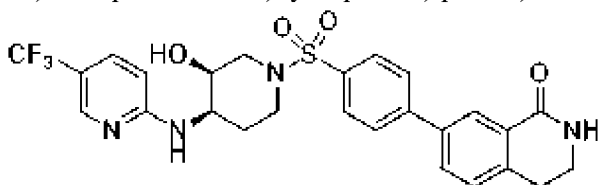
индазол-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{24}H_{23}F_3N_6O_3S$   $[M+H]^+$  533,1, обнаруженное 533,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,26 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,97 (dd,  $J=8,6$ , 0,8 Гц, 1H), 7,96-7,88 (m, 4H), 7,71- 7,65 (m, 1H), 7,57 (dd,  $J=8,6$ , 1,5 Гц, 1H), 6,80 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 2,80 (d,  $J=11,8$  Гц, 1H), 2,69 (t,  $J=11,0$  Гц, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H).

Пример 2. 6-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он

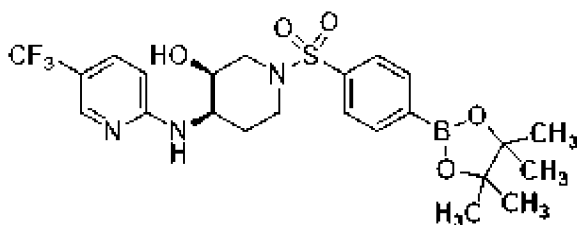


[0122] К (3S,4R)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (70 мг, 0,14 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли 2 М  $K_2CO_3$  (0,23 мл, 0,46 ммоль), 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он (36 мг, 0,16 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (12 мг, 0,014 ммоль). К полученному добавляли 1 мл диоксана. Смесь продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 6-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{26}H_{25}F_3N_4O_4S$   $[M+H]^+$  547,2, обнаруженное 547,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,19 (s, 1H), 7,94-7,84 (m, 4H), 7,76 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 6,99 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,88 (d,  $J=9,4$  Гц, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,05 (t,  $J=7,6$  Гц, 2H), 2,82 (d,  $J=11,9$  Гц, 1H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,62 (t,  $J=7,6$  Гц, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H).

Пример 3. 7-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он



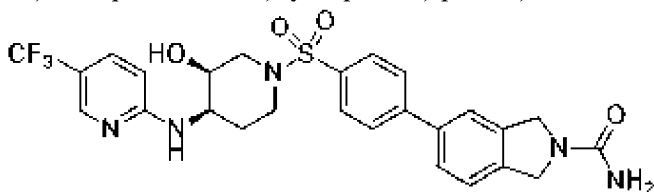
[0123] Стадия 1. Получение промежуточного соединения, представляющего собой сложный эфир бороновой кислоты (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0124] Получали (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол (460 мг, 0,96 ммоль), бис(пинаколато)дибор (300 мг, 1,2 ммоль), KOAc (200 мг, 2,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (14 мг, 0,017 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой. К полученному добавляли 5 мл диоксана и смесь барботировали азотом в течение 20 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 90°C в течение 2,5 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и фильтровали с удалением неорганических твердых веществ. Фильтрат концентрировали и полученный осадок очищали посредством флеш-хроматографии на силикагеле (10-54% EtOAc, гексан) с получением указанного в заголовке пинаколатого сложного эфира бороновой кислоты.

[0125] Стадия 2. К (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (75 мг, 0,14 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли 2 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,23 мл, 0,46 ммоль), 7-бром-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-он (36 мг, 0,16 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (12 мг, 0,014 ммоль). К полученному добавляли 1 мл диоксана. Смесь продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 7-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-она. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 547,2, обнаруженное 547,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,49-8,41 (m, 2H), 8,29-8,16 (m, 3H), 8,06 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,98 (d, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,76 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 6,88 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 2H), 3,35-3,25 (m, 4H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,73 (t, *J*=11,0 Гц, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H).

Пример 4. 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)изоиндолин-2-карбоксамид

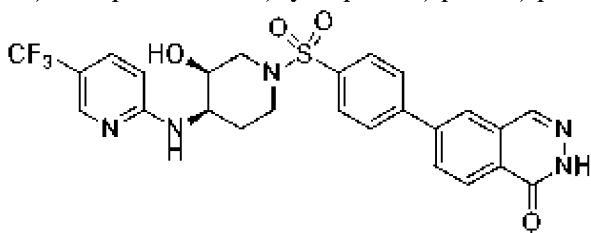


[0126] Стадия 1. К (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (75 мг, 0,14 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли 2 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,23 мл, 0,46 ммоль), 5-бромизоиндолин (32 мг, 0,16 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (12 мг, 0,014 ммоль). К

полученному добавляли 1 мл диоксана. Смесь продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением промежуточного соединения, (3S,4R)-1-((4-(изоиндолин-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола.

[0127] Стадия 2. К (3S,4R)-1-((4-(изоиндолин-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (9 мг, 0,017 ммоль) во флаконе добавляли ацетонитрил (1 мл), изоцианатотриметилсилан (4 мг, 0,035 ммоль) и DIPEA (8,8 мг, 0,068 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, а затем очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 5-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)изоиндолин-2-карбоксамида. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 562,2, обнаруженное 562,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 7,92-7,86 (m, 4H), 7,78 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,91 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,75 (d, J=9,0 Гц, 4H), 4,01 (s, 1H), 3,88 (d, J=10,1 Гц, 1H), 3,64 (d, J=11,9 Гц, 2H), 2,83 (d, J=12,4 Гц, 1H), 2,70 (d, J=11,7 Гц, 1H), 2,04 (t, J=11,3 Гц, 1H), 1,88 (d, J=5,2 Гц, 1H).

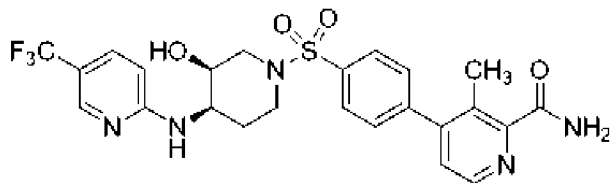
Пример 5. 6-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)фталазин-1(2H)-он



[0128] К (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (75 мг, 0,14 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли 2 М К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> (0,23 мл, 0,46 ммоль), 6-бромфталазин-1(2H)-он (36 мг, 0,16 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (12 мг, 0,014 ммоль). К полученному добавляли 1 мл диоксана. Смесь продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 6-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)фталазин-1(2H)-она. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 546,1, обнаруженное 546,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,46 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,26 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,23-8,19 (m, 1H), 8,17 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 7,98 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,70-7,61 (m, 1H), 6,79-6,74 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,70 (dt, J=9,4, 4,6 Гц, 2H), 2,83 (d, J=12,3 Гц, 1H), 2,72 (t, J=11,1 Гц, 1H), 2,12-1,95 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 1H).

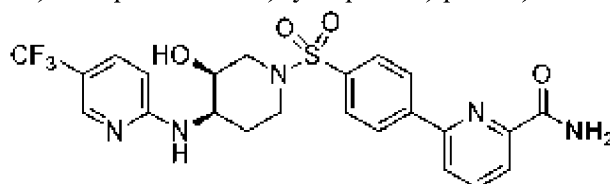
Пример 6. 4-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-

ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3-метилпиколинамид



[0129] К (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (70 мг, 0,13 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли  $K_2CO_3$  (56 мг, 0,41 ммоль), 4-бром-3-метилпиколинамид (28 мг, 0,13 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (13 мг, 0,016 ммоль). К полученному добавляли 3 мл диоксана и 0,7 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 6 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 4 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 4-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3-метилпиколинамида. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{24}H_{25}F_3N_5O_4S$   $[M+H]^+$  536,2, обнаруженное 536,1.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,50 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,87 (d,  $J=9,4$  Гц, 1H), 7,64 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,41 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,01 (d,  $J=9,4$  Гц, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 2H), 2,85 (d,  $J=12,3$  Гц, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,88 (d,  $J=13,0$  Гц, 1H).

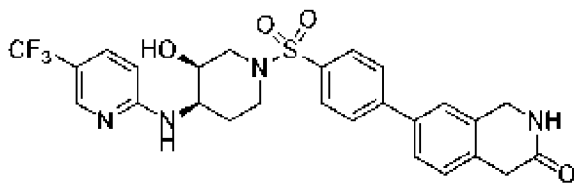
Пример 7. 6-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинамид



[0130] К (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (73 мг, 0,14 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли  $K_2CO_3$  (68 мг, 0,49 ммоль), 6-бромпиколинамид (29 мг, 0,14 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (10 мг, 0,012 ммоль). К полученному добавляли 3 мл диоксана и 0,7 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 2,4 часа и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 6-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинамида. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{23}H_{23}F_3N_5O_4S$   $[M+H]^+$  522,1, обнаруженное 522,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,45 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 8,24-8,05 (m, 4H), 7,94 (d,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,55 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 6,64 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 2H), 2,78 (d,  $J=12,3$  Гц, 1H), 2,67 (t,  $J=11,2$  Гц, 1H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,82 (d,  $J=6,9$  Гц, 1H).

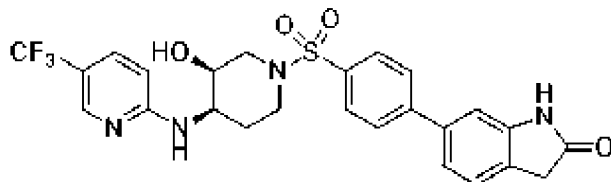


Пример 8. 7-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-он



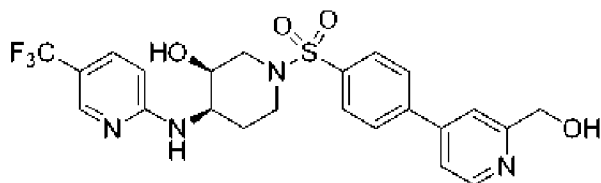
[0131] К (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (75 мг, 0,14 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли 2 М  $K_2CO_3$  (0,23 мл, 0,46 ммоль), 7-бром-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-он (36 мг, 0,16 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (12 мг, 0,014 ммоль). К полученному добавляли 1 мл диоксана. Смесь продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 7-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-она. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{26}H_{25}F_3N_4O_4S$   $[M+H]^+$  547,2, обнаруженное 547,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,20 (s, 1H), 7,94-7,84 (m, 4H), 7,82 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,36 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,95 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,56 (d,  $J=2,3$  Гц, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 4H), 2,84 (d,  $J=12,1$  Гц, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H).

Пример 9. 6-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)индолин-2-он



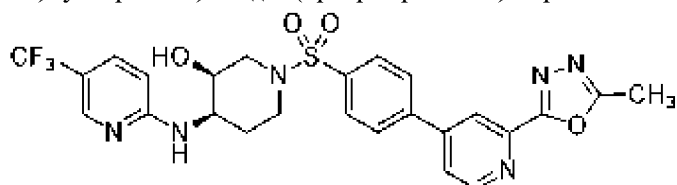
[0132] К (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (75 мг, 0,14 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли 2 М  $K_2CO_3$  (0,23 мл, 0,46 ммоль), 6-броминдолин-2-он (34 мг, 0,16 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (12 мг, 0,014 ммоль). К полученному добавляли 1 мл диоксана. Смесь продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 6-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)индолин-2-она. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{25}H_{23}F_3N_4O_4S$   $[M+H]^+$  533,1, обнаруженное 533,1.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,20 (s, 1H), 7,94-7,84 (m, 4H), 7,82 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,95 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,72-3,65 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,92-2,74 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H).

Пример 10. (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(Гидроксиметил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0133] К (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (71 мг, 0,13 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли  $K_2CO_3$  (66 мг, 0,48 ммоль), (4-бромпиридин-2-ил)метанол (33 мг, 0,17 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (12 мг, 0,014 ммоль). К полученному добавляли 3 мл диоксана и 0,7 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 9 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1,4 часа и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) масса/заряд, рассчитанное для  $C_{23}H_{24}F_3N_4O_4S$   $[M+H]^+$  509,1, обнаруженное 509,1.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,64 (d,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H), 8,10-7,94 (m, 5H), 7,85 (dd,  $J=5,7, 1,8$  Гц, 1H), 7,56 (dd,  $J=9,6, 2,4$  Гц, 1H), 6,64 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,91 (dt,  $J=10,9, 3,5$  Гц, 1H), 3,77-3,66 (m, 2H), 2,79 (dd,  $J=12,4, 2,1$  Гц, 1H), 2,73-2,62 (m, 1H), 2,08-1,93 (m, 1H), 1,80 (dd,  $J=13,2, 3,8$  Гц, 1H).

Пример 11. (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



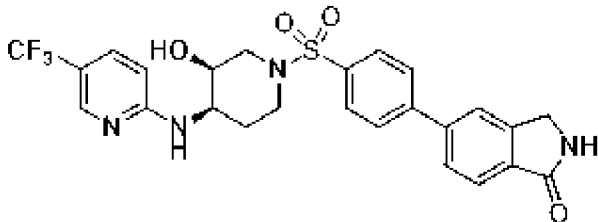
[0134] Смесь 4-бромпиридин-2-карбоксилата (432 мг, 2,0 ммоль) и моногидрата гидразина (0,39 мл, 8,0 ммоль) в этаноле (5 мл) перемешивали при 70°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали этанолом и высушивали с получением 4-бромпиколиногидразида.

[0135] Смесь 4-бромпиколиногидразида (108 мг, 0,50 ммоль), триметилортоацетата (1,3 мл, 10,0 ммоль) и 1 капли конц. HCl перемешивали при 110°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,37 мл, 2,5 ммоль) и продолжали перемешивание при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), высушивали над сульфатом

магния, фильтровали и концентрировали. Очистка посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> (гексаны/этилацетат) обеспечивала получение 2-(4-бромпиридин-2-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола.

[0136] К (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (79 мг, 0,15 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (62 мг, 0,45 ммоль), 2-(4-бромпиридин-2-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол (43 мг, 0,18 ммоль), диоксан (1,5 мл) и воду (0,5 ммоль). Смесь барботировали азотом в течение 20 минут. Добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (12 мг, 0,015 ммоль) и смесь барботировали азотом в течение дополнительных 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> (гексаны/этилацетат, затем этилацетат/метанол), затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением (3S,4R)-1-((4-(2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 561,2, обнаруженное 561,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,89 (dd, *J*=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,46 (dt, *J*=1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,17 (d, *J*=8,6 Гц, 2H), 8,04 (dd, *J*=5,2, 1,9 Гц, 1H), 7,92 (d, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,58 (dd, *J*=9,0, 2,6 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,69 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 5,26 (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 3,97-3,85 (m, 2H), 3,60-3,45 (m, 2H), 2,74 (d, *J*=12,1 Гц, 1H), 2,68-2,58 (m, 4H), 1,97-1,82 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 1H).

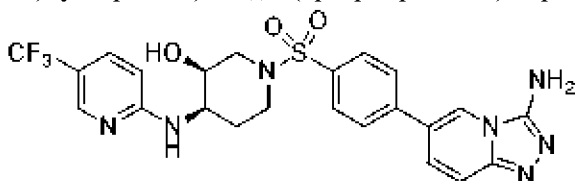
Пример 12. 5-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)изоиндолин-1-он



[0137] К (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (75 мг, 0,14 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли 2 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,23 мл, 0,46 ммоль), 5-бромизоиндолин-1-он (34 мг, 0,16 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (12 мг, 0,014 ммоль). К полученному добавляли 1 мл диоксана. Смесь продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 5-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)изоиндолин-1-она. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 533,1, обнаруженное 533,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,20 (s, 1H), 7,94-7,84 (m, 4H), 7,82 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,95 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,56 (d, *J*=2,3 Гц, 2H), 4,01 (s,

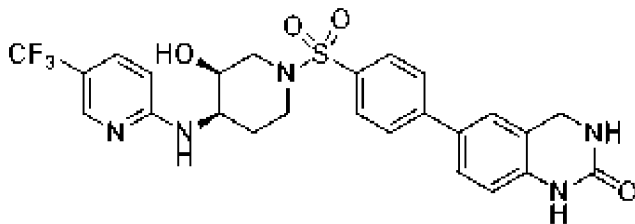
1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,72-3,65 (m, 2H), 2,92-2,74 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H).

Пример 13. (3S,4R)-1-((4-(3-Амино-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0138] К (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (75 мг, 0,14 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли 2 М  $K_2CO_3$  (0,23 мл, 0,46 ммоль), 6-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-амин (34 мг, 0,16 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (12 мг, 0,014 ммоль). К полученному добавляли 1 мл диоксана. Смесь продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением (3S,4R)-1-((4-(3-амино-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{23}H_{22}F_3N_7O_3S$   $[M+H]^+$  534,1, обнаруженное 534,1.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,77 (s, 1H), 8,20-8,10 (m, 2H), 7,99 (s, 3H), 7,82 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 6,74 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 2H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,73-2,58 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H).

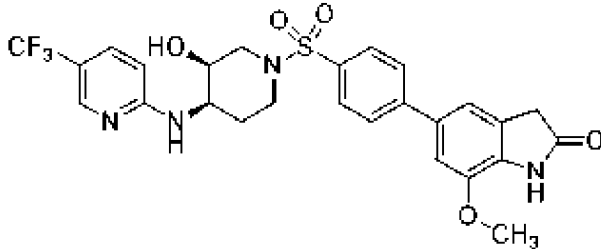
Пример 14. 6-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он



[0139] К (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (75 мг, 0,14 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли 2 М  $K_2CO_3$  (0,23 мл, 0,46 ммоль), 6-бром-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он (36 мг, 0,16 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (12 мг, 0,014 ммоль). К полученному добавляли 1 мл диоксана. Смесь продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 6-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-она. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{25}H_{24}F_3N_5O_4S$   $[M+H]^+$  548,2, обнаруженное 548,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,18 (s, 1H), 7,90-7,82

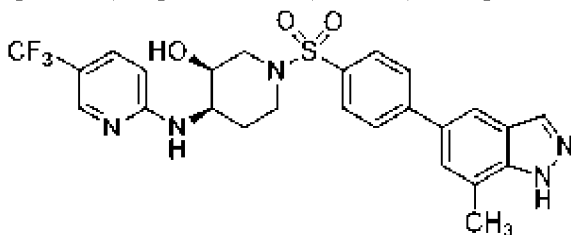
(m, 4H), 7,72 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 6,92 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 6,84 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 2H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H).

Пример 15. 5-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-7-метоксииндолин-2-он



[0140] К (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (75 мг, 0,14 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли 2 М  $K_2CO_3$  (0,23 мл, 0,46 ммоль), 5-бром-7-метоксииндолин-2-он (39 мг, 0,16 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (12 мг, 0,014 ммоль). К полученному добавляли 1 мл диоксана. Смесь продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 5-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-7-метоксииндолин-2-она. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{26}H_{25}F_3N_4O_5S$   $[M+H]^+$  563,2, обнаруженное 563,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,19 (s, 1H), 7,90-7,84 (m, 4H), 7,76 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 6,90 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 4H), 2,81 (d,  $J=12,1$  Гц, 1H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,90-1,83 (m, 1H).

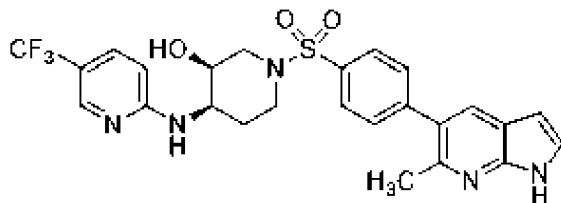
Пример 16. (3S,4R)-1-((4-(7-Метил-1H-индазол-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0141] К (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (75 мг, 0,14 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли  $K_2CO_3$  (0,65 мг, 0,47 ммоль), 5-бром-7-метил-1H-индазол (33 мг, 0,16 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (0,12 мг, 0,015 ммоль). К полученному добавляли 1 мл диоксана и 0,5 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 4 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из  $SiO_2$ , затем посредством препаративной HPLC с

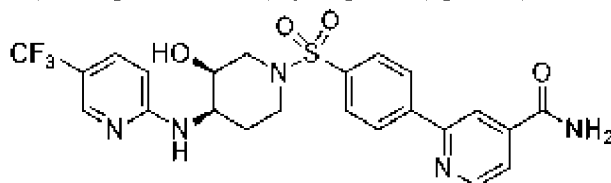
обращенной фазой с получением (3*S*,4*R*)-1-((4-(7-метил-1*H*-индазол-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 532,2, обнаруженное 532,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,19 (bs, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95-7,91 (m, 3H), 7,90-7,86 (m, 2H), 7,79 (dd, *J*=9,6, 2 Гц, 1H), 7,54-7,53 (m, 1H), 6,93 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,88 (ddd, *J*=9,3, 4,0, 4,0 Гц, 1H), 3,71-3,56 (m, 2H), 2,85 (d, *J*=12,3 Гц, 1H), 2,74 (dd, *J*=11,3, 11,3 Гц, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,19-1,97 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H).

Пример 17. (3*S*,4*R*)-1-((4-(6-Метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0142] К (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (75 мг, 0,14 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (65 мг, 0,47 ммоль), 5-бром-6-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (33 мг, 0,16 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (12 мг, 0,014 ммоль). К полученному добавляли 1 мл диоксана и 0,3 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub>, затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением (3*S*,4*R*)-1-((4-(6-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 532,2, обнаруженное 532,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,24-8,17 (m, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,61 (d, *J*=3,5 Гц, 1H), 6,85 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 6,80 (d, *J*=3,5 Гц, 1H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,92 (ddd, *J*=10,4, 4,4, 4,4 Гц, 1H), 3,78-3,70 (m, 2H), 2,83 (d, *J*=13,0 Гц, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,16-1,98 (m, 1H), 1,94-1,77 (m, 1H).

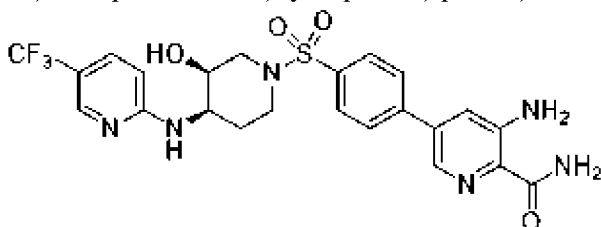
Пример 18. 2-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)изоникотинамид



[0143] К (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (70 мг, 0,13 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (59 мг, 0,43 ммоль), 2-бромизоникотинамид (28 мг, 0,14 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (12 мг, 0,015 ммоль). К

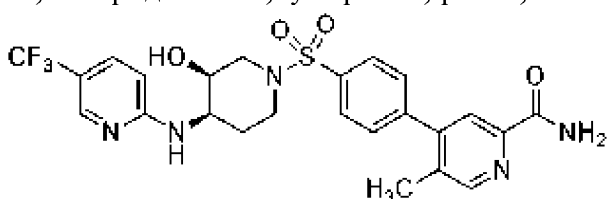
полученному добавляли 3 мл диоксана и 0,7 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 14 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 2,3 часа и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 2-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)изоникотинамида. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{23}H_{23}F_3N_5O_4S$   $[M+H]^+$  522,1, обнаруженное 522,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,84 (dd,  $J=5,1, 0,8$  Гц, 1H), 8,38-8,36 (m, 1H), 8,35-8,31 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,87-7,79 (m, 2H), 6,97 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,65 (d,  $J=11,6$  Гц, 2H), 2,87 (d,  $J=11,9$  Гц, 1H), 2,76 (t,  $J=11,6$  Гц, 1H), 2,05 (t,  $J=9,8$  Гц, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H).

Пример 19. 3-Амино-5-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинамид



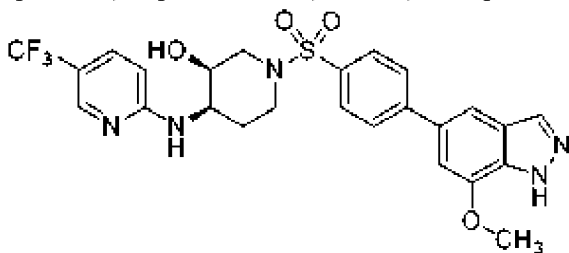
[0144] К (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (80 мг, 0,15 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли  $K_2CO_3$  (65 мг, 0,47 ммоль), 3-амино-5-бромпиколинамид (37 мг, 0,17 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (12 мг, 0,015 ммоль). К полученному добавляли 3 мл диоксана и 0,7 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 2,3 часа и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 3-амино-5-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинамида. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{23}H_{24}F_3N_6O_4S$   $[M+H]^+$  537,2, обнаруженное 537,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,20 (d,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,15 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,95-7,88 (m, 4H), 7,83 (dd,  $J=9,6, 2,4$  Гц, 1H), 7,43 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,97 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,88 (dt,  $J=10,3, 3,9$  Гц, 1H), 3,65 (d,  $J=12,3$  Гц, 2H), 2,85 (d,  $J=12,3$  Гц, 1H), 2,74 (t,  $J=10,8$  Гц, 1H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H).

Пример 20. 4-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-5-метилпиколинамид



[0145] К (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (80 мг, 0,15 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (65 мг, 0,47 ммоль), 4-бром-5-метилпиколинамид (33 мг, 0,15 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (15 мг, 0,018 ммоль). К полученному добавляли 3 мл диоксана и 0,7 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-5-метилпиколинамида. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 536,2, обнаруженное 536,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,51 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,25 (t, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,99-7,87 (m, 3H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,41 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,07 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 4,03 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 3,90 (dt, *J*=10,4, 3,9 Гц, 1H), 3,71 (d, *J*=12,4 Гц, 2H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,43 (d, *J*=0,5 Гц, 3H), 2,17-2,00 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H).

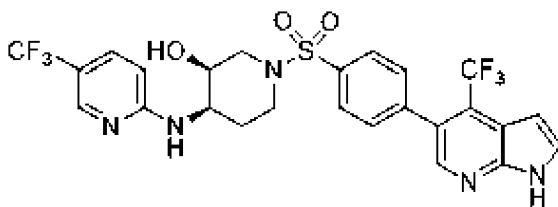
Пример 21. (3*S*,4*R*)-1-((4-(7-Метокси-1*H*-индазол-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0146] К (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (75 мг, 0,14 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (65 мг, 0,47 ммоль), 5-бром-6-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (37 мг, 0,157 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (0,012 мг, 0,015 ммоль). К полученному добавляли 1 мл диоксана и 0,35 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub>, затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением (3*S*,4*R*)-1-((4-(7-метокси-1*H*-индазол-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 548,2, обнаруженное 548,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,18-8,15 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,78 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,64 (d, *J*=1,3 Гц, 1H), 7,10 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 6,92 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,85 (ddd, *J*=10,0, 3,2, 3,2 Гц, 1H), 3,68-3,53 (m, 2H), 2,82 (d, *J*=11,7 Гц, 1H), 2,72 (dd, *J*=10,0, 10,0 Гц, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H).

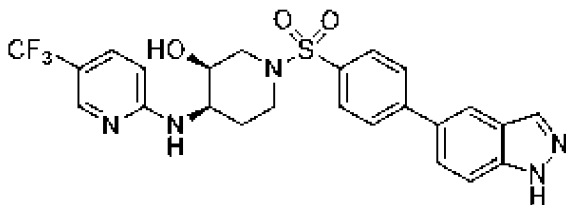
Пример 22. (3*S*,4*R*)-1-((4-(4-(Трифторметил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол





[0147] К (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (75 мг, 0,14 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли  $K_2CO_3$  (65 мг, 0,47 ммоль), 5-бром-4-(трифторметил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (41 мг, 0,16 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (12 мг, 0,015 ммоль). К полученному добавляли 1 мл диоксана и 0,35 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из  $SiO_2$ , затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением (3*S*,4*R*)-1-((4-(4-(трифторметил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{25}H_{22}F_6N_5O_3S$   $[M+H]^+$  586,1, обнаруженное 586,0.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,17 (bs, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,86 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,80 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 7,64 (d,  $J=3,6$  Гц, 1H), 7,60 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,95 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,84 (ddd,  $J=10,4, 4,0, 4,0$  Гц, 1H), 3,67 (dd,  $J=12,8, 5,2$  Гц, 2H), 2,78 (d,  $J=12,1$  Гц, 1H), 2,67 (dd,  $J=10,8, 10,8$  Гц, 1H), 2,15-1,99 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 1H).

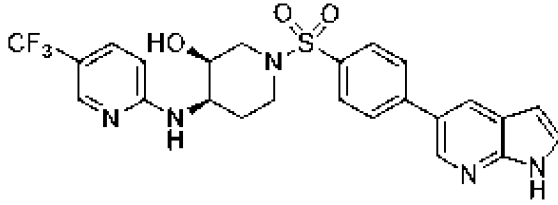
Пример 23. (3*S*,4*R*)-1-((4-(1*H*-Индазол-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0148] К (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (75 мг, 0,14 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли  $K_2CO_3$  (75 мг, 0,142 ммоль), 5-бром-1*H*-индазол (31 мг, 0,158 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (12 мг, 0,015 ммоль). К полученному добавляли 1 мл диоксана и 0,35 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из  $SiO_2$ , затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением (3*S*,4*R*)-1-((4-(1*H*-индазол-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{24}H_{23}F_3N_5O_3S$   $[M+H]^+$  518,1, обнаруженное 517,9.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,15 (bs, 1H), 8,11 (d,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,09 (dd,  $J=1,7, 0,9$  Гц, 1H), 7,90 (d,  $J=8,8$  Гц,

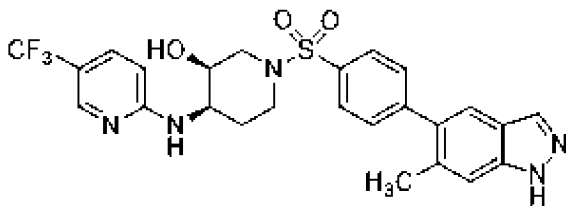
2H), 7,85 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,63 (ddd,  $J=8,8, 1,0, 1,0$  Гц, 1H), 6,87 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,84 (d,  $J=10,2, 4,0, 4,0$  Гц, 1H), 3,60 (dd,  $J=12,3, 3,6$  Гц, 2H), 2,80 (d,  $J=12,1$  Гц, 1H), 2,70 (dd,  $J=11,6, 11,6$  Гц, 1H), 2,18-1,91 (m, 1H), 1,84 (s, 1H).

Пример 24. (3*S*,4*R*)-1-((4-(1*H*-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0149] К (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (75 мг, 0,14 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли  $K_2CO_3$  (65 мг, 0,47 ммоль), 5-бром-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (31 мг, 0,16 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (12 мг, 0,015 ммоль). К полученному добавляли 1 мл диоксана и 0,35 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из  $SiO_2$ , затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением (3*S*,4*R*)-1-((4-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) масса/заряд, рассчитанное для  $C_{24}H_{23}F_3N_5O_3S$   $[M+H]^+$  518,1, обнаруженное 517,9.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,54 (dd,  $J=10,0, 2,0$  Гц, 2H), 8,17-8,14 (m, 1H), 7,91 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,87 (d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,79 (dd,  $J=9,4, 2,4$  Гц, 1H), 7,53 (d,  $J=3,5$  Гц, 1H), 6,94 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 6,68 (d,  $J=3,5$  Гц, 1H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,82 (ddd,  $J=10,3, 3,8, 3,8$  Гц, 1H), 3,60 (d,  $J=12,2$  Гц, 2H), 2,79 (dd,  $J=12,4, 2,0$  Гц, 1H), 2,67 (ddd,  $J=8,0, 8,0, 3,2$  Гц, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H).

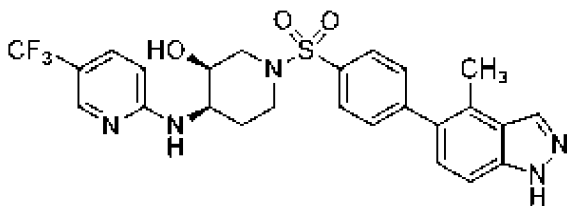
Пример 25. (3*S*,4*R*)-1-((4-(6-Метил-1*H*-индазол-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0150] К (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (75 мг, 0,14 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли  $K_2CO_3$  (65 мг, 0,47 ммоль), 5-бром-6-метил-1*H*-индазол (33 мг, 0,16 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (12 мг, 0,015 ммоль). К полученному добавляли 1 мл диоксана и 0,35 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали

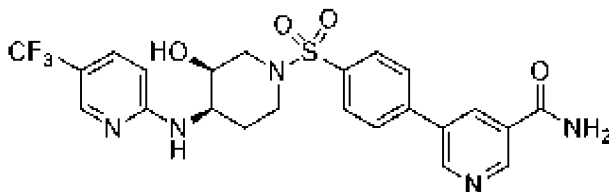
посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub>, затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением (3*S*,4*R*)-1-((4-(6-метил-1*H*-индазол-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 531,2, обнаруженное 531,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,19 (bs, 1H), 8,01 (d, *J*=1,0 Гц, 1H), 7,86 (d, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,79 (d, *J*=9,1, 2,0 Гц, 1H), 7,62-7,59 (m, 3H), 7,46-7,45 (m, 1H), 6,92 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,88 (ddd, *J*=9,7, 3,6, 3,6 Гц, 1H), 3,67 (dd, *J*=12,3, 4,8 Гц, 2H), 2,82 (d, *J*=12,3 Гц, 1H), 2,70 (dd, *J*=11,5, 11,5 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H).

Пример 26. (3*S*,4*R*)-1-((4-(4-Метил-1*H*-индазол-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0151] К (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (75 мг, 0,14 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (65 мг, 0,47 ммоль), 5-бром-4-метил-1*H*-индазол (33 мг, 0,16 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (12 мг, 0,015 ммоль). К полученному добавляли 1 мл диоксана и 0,35 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub>, затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением (3*S*,4*R*)-1-((4-(4-метил-1*H*-индазол-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 531,2, обнаруженное 531,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,16 (bs, 1H), 8,15 (d, *J*=1,0 Гц, 1H), 7,85 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,76 (d, *J*=9,1, 2,0 Гц, 1H), 7,60 (d, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,43 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,28 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6,89 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,86 (ddd, *J*=10,5, 3,2, 3,2 Гц, 1H), 3,65 (d, *J*=11,8, 3,2 Гц, 2H), 2,81 (d, *J*=12,3 Гц, 1H), 2,68 (dd, *J*=11,5, 11,5 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H).

Пример 27. 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)никотинамид

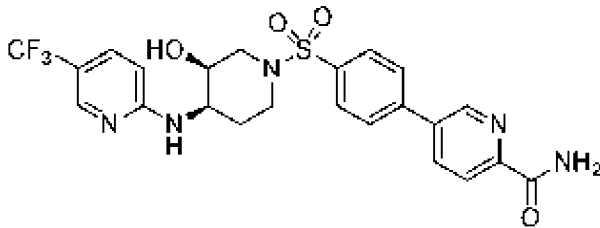


[0152] К (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (60 мг, 0,11 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (49 мг, 0,36 ммоль), 5-

бромникотинамид (23 мг, 0,11 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (9,4 мг, 0,012 ммоль). К полученному добавляли 3 мл диоксана и 0,7 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением 5-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)никотинамида.

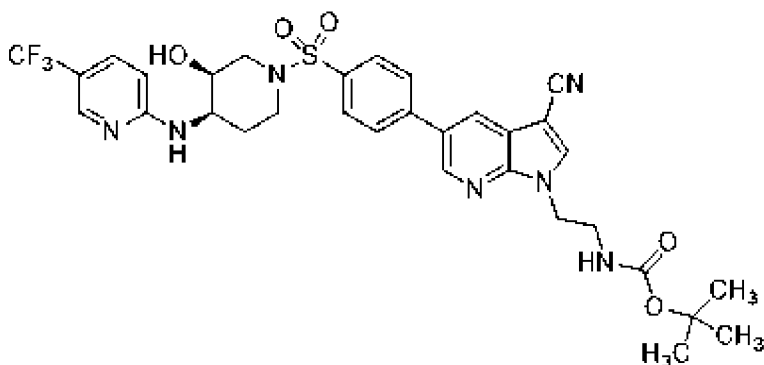
MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 522,1, обнаруженное 521,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,05 (dd, J=8,6, 2,1 Гц, 2H), 8,60 (t, J=2,1 Гц, 1H), 8,15 (t, J=1,7 Гц, 1H), 8,02 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,97 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,68 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,79 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,99 (d, J=3,7 Гц, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 2H), 2,81 (d, J=11,7 Гц, 1H), 2,69 (t, J=11,1 Гц, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H).

Пример 28. 5-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинамид



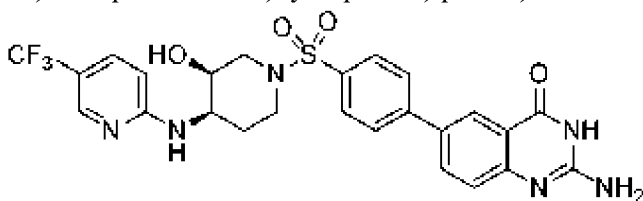
[0153] К (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (60 мг, 0,11 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45 мг, 0,33 ммоль), 2-бром-4-пиридинкарбоксамид (25 мг, 0,12 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (9,4 мг, 0,012 ммоль). К полученному добавляли 3 мл диоксана и 0,7 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 15 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1,3 часа и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 5-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинамида. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 522,1, обнаруженное 521,9. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,03 (dd, J=2,3, 0,9 Гц, 1H), 8,37 (dd, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 8,25-8,20 (m, 2H), 8,16 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,11-8,06 (m, 2H), 7,93-7,86 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (dd, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,75 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3,90 (d, J=12,4 Гц, 2H), 3,59-3,46 (m, 2H), 2,71 (d, J=11,8 Гц, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H).

Пример 29. трет-Бутил-(2-(3-циано-5-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)этил)карбамат



[0154] К (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (144 мг, 0,27 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли  $K_2CO_3$  (104 мг, 0,75 ммоль), трет-бутил-(2-(5-бром-3-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)этил)карбамат (100 мг, 0,27 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (23 мг, 0,028 ммоль). К полученному добавляли 6 мл диоксана и 1,5 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-(2-(3-циано-5-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)этил)карбамата. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{32}H_{35}F_3N_7O_5S$   $[M+H]^+$  686,2, обнаруженное 685,9.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,82 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,48 (d,  $J=2,9$  Гц, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,84 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,56 (dd,  $J=9,4, 2,5$  Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,96 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 6,68 (d,  $J=8,9$  Гц, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,38 (t,  $J=5,8$  Гц, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,58-3,44 (m, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H), 2,71 (d,  $J=11,5$  Гц, 1H), 2,66-2,53 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,27 (s, 9H).

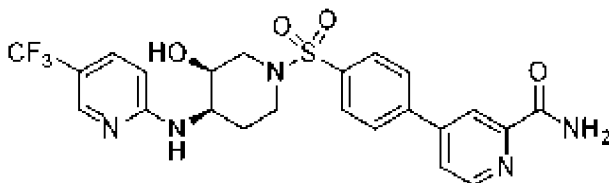
Пример 30. 2-Амино-6-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)хиназолин-4(3H)-он



[0155] К (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (70 мг, 0,13 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли  $K_2CO_3$  (53 мг, 0,38 ммоль), 2-амино-6-бромхиназолин-4-ол (32 мг, 0,13 ммоль)  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (13 мг, 0,016 ммоль). К полученному добавляли 3 мл диоксана и 1 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 2 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 2-амино-6-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-

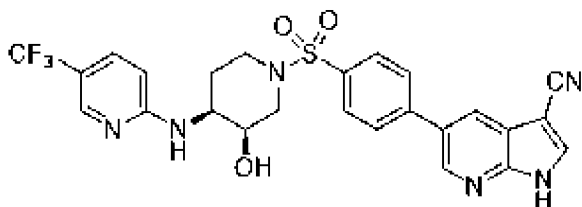
ил)сульфонил)фенил)хиназолин-4(3H)-она. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{25}H_{24}F_3N_6O_4S$   $[M+H]^+$  561,2, обнаруженное 561,3.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,44 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,21-8,12 (m, 2H), 8,00-7,89 (m, 4H), 7,62-7,51 (m, 2H), 6,66 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,01 (q,  $J=4,1$ , 3,2 Гц, 1H), 3,91 (dt,  $J=10,8$ , 3,7 Гц, 1H), 3,76-3,64 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,67 (td,  $J=11,5$ , 3,0 Гц, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,82 (dt,  $J=13,6$ , 3,9 Гц, 1H).

Пример 31. 4-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинамид



[0156] К (3S,4R)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (50 мг, 0,095 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли  $K_2CO_3$  (41 мг, 0,30 ммоль), 4-бромпиколинамид (19 мг, 0,095 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (7,3 мг, 0,089 ммоль). К полученному добавляли 3,0 мл диоксана и 0,7 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 1,9 часа и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Реакционную смесь разбавляли с помощью 0,1% водной трифторуксусной кислоты (1 мл), уксусной кислоты (0,5 мл) и 1-метил-2-пирролидона (1 мл). Данный раствор вносили посредством шприцевого фильтра в систему препаративной HPLC (27-50% ACN, 0,1% TFA) с элюированием продукта при 33% ACN. Чистые фракции лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{23}H_{23}F_3N_5O_4S$   $[M+H]^+$  522,1, обнаруженное 522,3.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,75 (dd,  $J=5,1$ , 0,8 Гц, 1H), 8,35 (dd,  $J=2,0$ , 0,8 Гц, 1H), 8,26-8,18 (m, 2H), 8,15-8,07 (m, 2H), 8,00 (dd,  $J=5,1$ , 1,9 Гц, 1H), 7,93-7,85 (m, 2H), 7,77 (d,  $J=3,1$  Гц, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,73 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 3,94-3,83 (m, 2H), 3,56-3,45 (m, 2H), 2,71 (d, 11,7 Гц, 1H), 2,64-2,53 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,68-1,61 (m, 1H).

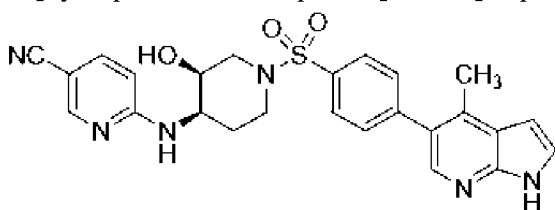
Пример 32. 5-(4-(((3R,4S)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрил



[0157] К (3R, 4S)-1-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (58 мг, 0,11 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой добавляли  $K_2CO_3$  (42 мг, 0,30 ммоль), 5-бром-3-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (32 мг, 0,14 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (15 мг, 0,018 ммоль). К полученному добавляли 4 мл диоксана и 1 мл воды. Смесь барботировали

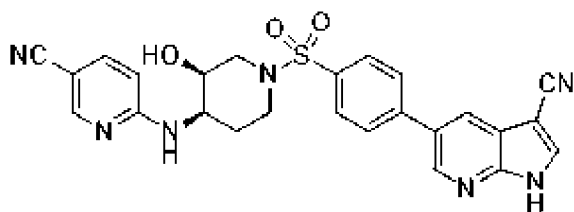
азотом в течение 12 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 3,8 часа и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 5-(4-(((3R,4S)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрила. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 543,1, обнаруженное 543,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,02 (d, J=3,1 Гц, 1H), 8,82 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,52 (dd, J=21,2, 2,6 Гц, 2H), 8,20 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,14-8,06 (m, 2H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,58 (dd, J=9,0, 2,6 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,70 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,52 (t, J=13,5 Гц, 2H), 2,72 (d, J=11,8 Гц, 1H), 2,66-2,52 (m, 1H), 1,88 (dd, J=12,1, 8,5 Гц, 1H), 1,67 (d, J=12,8 Гц, 1H).

Пример 33. 6-[[[(3S,4R)-3-Гидрокси-1-[4-(4-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)фенил]сульфонил-4-пиперидил]амино]пиридин-3-карбонитрил



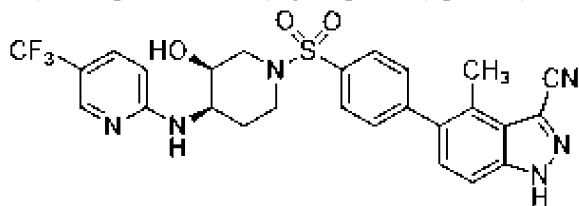
[0158] 6-(((3S,4R)-1-((4-Бромфенил)сульфонил)-3-гидрокси)пиперидин-4-ил)амино)никотинитрил (80,0 мг, 0,18 ммоль), бис(пинаколато)дифторид (69,7 мг, 0,27 ммоль), KOAc (53,9 мг, 0,55 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (1,34 мг, 0,002 ммоль) помещали во флакон с крышкой с диафрагмой. К полученному добавляли 2 мл диоксана и смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч и, когда реакция была завершена, охлаждали. В смесь добавляли 5-бром-4-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (52,3 мг, 0,25 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (12,1 мг, 0,02 ммоль) и 0,5 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 6-[[[(3S,4R)-3-гидрокси-1-[4-(4-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)фенил]сульфонил-4-пиперидил]амино]пиридин-3-карбонитрила. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 489,1, обнаруженное 489,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,83 (s, 1H), 8,33 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,70 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,65 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,46 (bs, 1H), 6,70 (d, J=8,9 Гц, 1H), 3,91 (m, 3H), 3,65 (d, J=7,4 Гц, 1H), 3,54 (m, 1H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,61 (t, J=11,2 Гц, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 1H). (Me, окклюдированный растворителем).

Пример 34. 5-[4-[[[(3S,4R)-4-[(5-Циано-2-пиридил)амино]-3-гидрокси-1-пиперидил]сульфонил]фенил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрил



[0159] 6-(((3S,4R)-1-((4-Бромфенил)сульфонил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)амино)никотинонитрил (80,0 мг, 0,18 ммоль), бис(пинаколато)дибор (69,7 мг, 0,27 ммоль), KOAc (53,9 мг, 0,55 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (1,34 мг, 0,002 ммоль) помещали во флакон с крышкой с диафрагмой. К полученному добавляли 2 мл диоксана и смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч и, когда реакция была завершена, охлаждали. В смесь добавляли 5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрил (55,0 мг, 0,25 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (12,1 мг, 0,02 ммоль) и 0,5 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 5-[4-[[[(3S,4R)-4-[(5-циано-2-пиридил)амино]-3-гидрокси-1-пиперидил]сульфонил]фенил]-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрила. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 500,1, обнаруженное 500,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,03 (d, *J*=3,0 Гц, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,55 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,11 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,85 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,63 (dd, *J*=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,43 (bs, 1H), 6,68 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 3,91 (m, 3H), 3,67 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 3,53 (t, *J*=8,8 Гц, 1H), 2,72 (d, *J*=11,8 Гц, 1H), 2,61 (t, *J*=11,3 Гц, 1H), 1,88 (dd, *J*=13,4, 9,6 Гц, 1H), 1,71-1,62 (m, 1H).

Пример 35. 5-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-4-метил-1H-индазол-3-карбонитрил

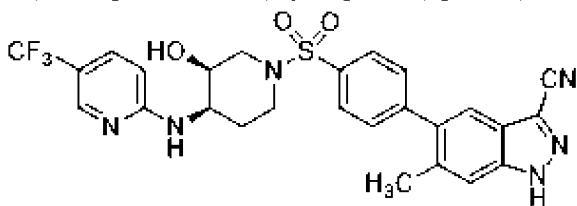


[0160] (3S,4R)-1-((4-Бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол (50 мг, 0,10 ммоль), бис(пинаколато)дибор (32 мг, 0,13 ммоль), KOAc (30 мг, 0,31 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (1 мг, 0,001 ммоль) помещали во флакон с крышкой с диафрагмой. К полученному добавляли 1 мл диоксана и смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 110°C в течение 30 мин и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (81 мг, 0,59 ммоль), 5-бром-4-метил-1H-индазол-3-карбонитрил (16 мг, 0,07 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (10 мг, 0,021 ммоль) и 0,25 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь



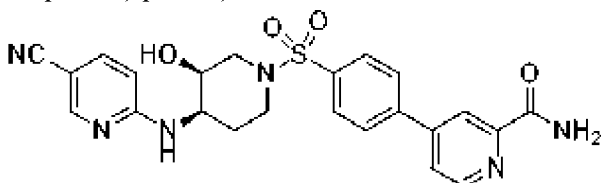
очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub>, затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-4-метил-1*H*-индазол-3-карбонитрила. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 557,2, обнаруженное 557,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,22 (s, 1H), 7,92 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,83 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,64 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,60 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,41 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 6,97 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,91 (ddd, *J*=10,5, 3,9, 3,9 Гц, 1H), 3,71 (dd, *J*=11,3, 4,5 Гц, 2H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,26-1,96 (m, 1H), 1,96-1,71 (m, 1H).

Пример 36. 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-6-метил-1*H*-индазол-3-карбонитрил



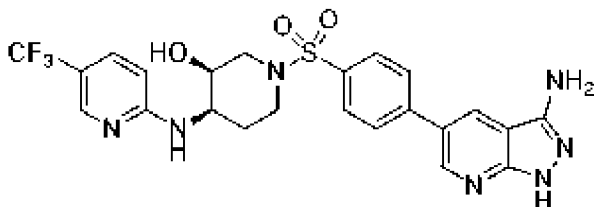
[0161] (3*S*,4*R*)-1-((4-Бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол (50 мг, 0,10 ммоль), бис(пинаколато)дибор (32 мг, 0,13 ммоль), KOAc (30 мг, 0,31 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (1 мг, 0,001 ммоль) помещали во флакон с крышкой с диафрагмой. К полученному добавляли 1 мл диоксана и смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 110°C в течение 30 мин и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (81 мг, 0,59 ммоль), 5-бром-4-метил-1*H*-индазол-3-карбонитрил (23 мг, 0,1 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (10 мг, 0,021 ммоль) и 0,25 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub>, затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-7-метил-1*H*-индазол-3-карбонитрила. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 557,2, обнаруженное 557,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,20 (s, 1H), 8,03-7,87 (m, 5H), 7,81 (dd, *J*=9,3, 2,4 Гц, 1H), 7,67 (dd, *J*=2,0, 1,0 Гц, 1H), 6,94 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,89 (ddd, *J*=10,3, 3,8, 3,8 Гц, 1H), 3,68-3,63 (m, 2H), 2,86 (d, *J*=11,9 Гц, 1H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,16-1,95 (m, 1H), 1,95-1,75 (m, 1H).

Пример 37. 4-(4-(((3*S*,4*R*)-4-((5-Цианопиридин-2-ил)амино)-3-гидрокси)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинамид



[0162] 6-(((3S,4R)-1-((4-Бромфенил)сульфонил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)амино)никотинитрил (80,0 мг, 0,18 ммоль), бис(пинаколато)дибор (69,7 мг, 0,27 ммоль), KOAc (53,9 мг, 0,55 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (1,34 мг, 0,002 ммоль) помещали во флакон с крышкой с диафрагмой. К полученному добавляли 2 мл диоксана и смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45,6 мг, 0,33 ммоль), 4-бромпиридин-2-карбоксамид (49,8 мг, 0,25 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (12,1 мг, 0,02 ммоль) и 0,5 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> с последующим растиранием с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением 4-(4-(((3S,4R)-4-((5-цианопиридин-2-ил)амино)-3-гидроксипиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинамида. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 479,1, обнаруженное 479,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,78 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,0 Гц, 2H), 8,01 (dd, J=5,1, 2,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,78 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,41 (bs, 1H), 6,67 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,28 (d, J=4,6 Гц, 1H), 3,99-3,85 (m, 2H), 3,59-3,47 (m, 2H), 2,74 (d, J=11,9 Гц, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H).

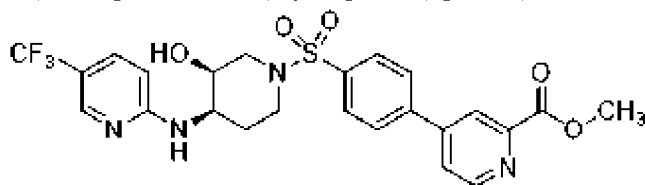
Пример 38. (3S,4R)-1-((4-(3-Амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0163] Получали (3S,4R)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол (100 мг, 0,21 ммоль), бис(пинаколато)дибор (64 мг, 0,25 ммоль), KOAc (62 мг, 0,63 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (2 мг, 0,0021 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой. К полученному добавляли до 1 мл диоксана и смесь продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли 2 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,53 мл, 1,06 ммоль), 5-бром-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин (45 мг, 0,21 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (17 мг, 0,21 ммоль). Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub>, а затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением (3S,4R)-1-((4-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S

[M+H]<sup>+</sup> 534,1, обнаруженное 534,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,84 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 8,62 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=0,7 Гц, 4H), 7,77 (dd, *J*=9,2, 2,4 Гц, 1H), 6,90 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 2H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,73 (t, *J*=11,0 Гц, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H).

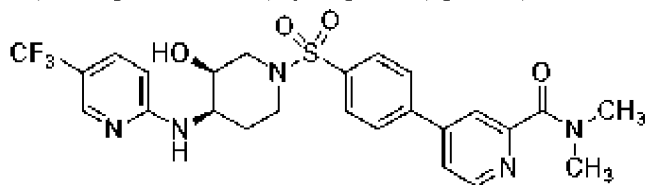
Пример 39. Метил-4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинат



[0164] К (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (80 мг, 0,17 ммоль) добавляли бис(пинаcolato)дибор (52 мг, 0,20 ммоль), KOAc (54 мг, 0,55 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (1,3 мг, 0,0016 ммоль) во флаконе объемом 4 мл. К полученному добавляли 2 мл диоксана и смесь барботировали азотом в течение 7 минут. Флакон герметично закрывали крышкой, покрытой тефлоном, смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120 мг, 0,87 ммоль), сложный метиловый эфир 4-бромпиридин-2-карбоновой кислоты (36 мг, 0,17 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (13 мг, 0,016 ммоль) и 0,5 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением метил-4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколината. MS: (ES) масса/заряд,

рассчитанное для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 537,1, обнаруженное 537,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,79 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10-7,92 (m, 5H), 7,54 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 6,62 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 4,05-3,97 (m, 4H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 2H), 2,79 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,80 (d, *J*=12,9 Гц, 1H).

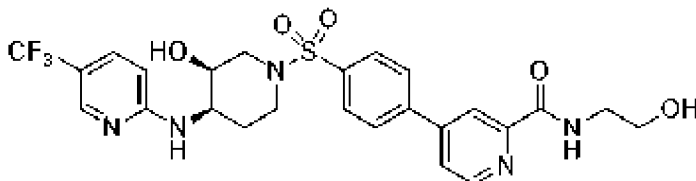
Пример 40. 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-*N,N*-диметилпиколинамид



[0165] Во флаконе объемом 40 мл метил-4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинат (50 мг, 0,093 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1 мл). К данному раствору добавляли 40% диметиламин в воде (1 мл, 12 ммоль). Флакон герметично закрывали и нагревали при 60°C в течение 2 часов, после чего реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной хроматографии с обращенной фазой с

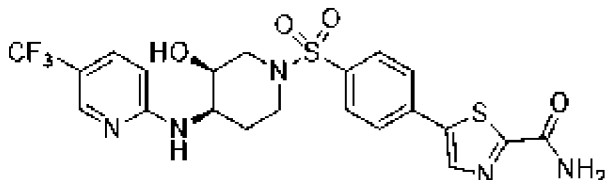
получением 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-*N*, *N*-диметилпиколинамида. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 550,2, обнаруженное 550,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,72 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 8,04-7,83 (m, 4H), 7,74-7,56 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,74 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,60-3,45 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,72 (d, *J*=12,0 Гц, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H).

Пример 41. 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-*N*-(2-гидроксиэтил)пиколинамид



[0166] Во флаконе объемом 40 мл метил-4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинат (52 мг, 0,097 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1 мл). К полученному добавляли этаноламин (90 мг, 1,5 ммоль) и раствор нагревали в течение 3,7 ч, после чего реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной хроматографии с обращенной фазой с получением 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-*N*-(2-гидроксиэтил)пиколинамида. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 566,2, обнаруженное 566,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,75 (dd, *J*=5,1, 0,8 Гц, 1H), 8,42 (dd, *J*=1,9, 0,8 Гц, 1H), 8,19 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,13-8,03 (m, 2H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,91 (dd, *J*=5,1, 1,9 Гц, 1H), 7,76 (dd, *J*=9,2, 2,4 Гц, 1H), 6,88 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,93-3,84 (m, 1H), 3,75 (t, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,59 (t, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,85 (d, *J*=12,1 Гц, 1H), 2,74 (t, *J*=10,2 Гц, 1H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 1H).

Пример 42. 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)тиазол-2-карбоксамид

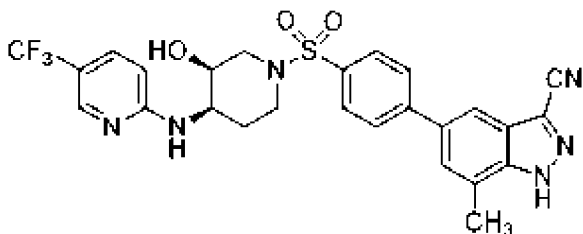


[0167] Получали (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол (80 мг, 0,17 ммоль), бис(пинаколато)дибор (52 мг, 0,20 ммоль), KOAc (53 мг, 0,54 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (2,6 мг, 0,0032 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой. К полученному добавляли 1 мл диоксана и смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 3,5 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (122 мг, 0,88 ммоль), 5-бромтиазол-2-

карбоксамид (38 мг, 0,18 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (13 мг, 0,015 ммоль) и 0,5 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением

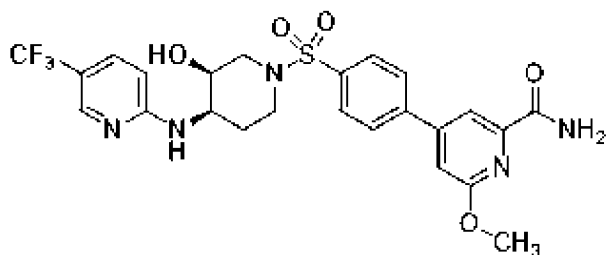
5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)тиазол-2-карбоксамид. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 528,1, обнаруженное 528,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,56 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,23-8,17 (m, 1H), 8,06-7,98 (m, 2H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,60 (dd, *J*=9,1, 2,5 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,71 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 3,94-3,83 (m, 2H), 3,53-3,42 (m, 2H), 2,70 (d, *J*=12,0 Гц, 1H), 2,65-2,54 (m, 1H), 1,83 (dd, *J*=12,1, 8,8 Гц, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H).

Пример 43. 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-7-метил-1*H*-индазол-3-карбонитрил



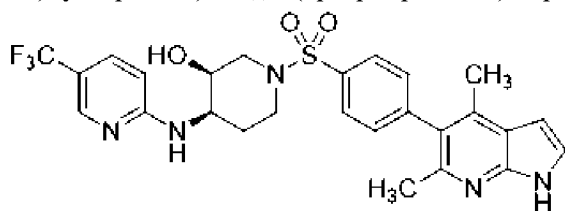
[0168] (3*S*,4*R*)-1-((4-Бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол (50 мг, 0,10 ммоль), бис(пинаколато)дибор (32 мг, 0,13 ммоль), KOAc (30 мг, 0,31 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (1 мг, 0,001 ммоль) помещали во флакон с крышкой с диафрагмой. К полученному добавляли 1 мл диоксана и смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 110°C в течение 30 мин и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (81 мг, 0,59 ммоль), 5-бром-7-метил-1*H*-индазол-3-карбонитрил (23 мг, 0,1 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (10 мг, 0,021 ммоль) и 0,25 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub>, затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-7-метил-1*H*-индазол-3-карбонитрила. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 557,2, обнаруженное 557,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,20 (s, 1H), 8,03-7,87 (m, 5H), 7,81 (dd, *J*=9,3, 2,4 Гц, 1H), 7,67 (dd, *J*=2,0, 1,0 Гц, 1H), 6,94 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,89 (ddd, *J*=10,3, 3,8, 3,8 Гц, 1H), 3,68-3,63 (m, 2H), 2,86 (d, *J*=11,9 Гц, 1H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,16-1,95 (m, 1H), 1,95-1,75 (m, 1H).

Пример 44. 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-6-метоксипиколинамид



[0169] (3*S*,4*R*)-1-((4-Бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол (80 мг, 0,17 ммоль), бис(пинаколато)дибор (52 мг, 0,20 ммоль), КОАс (49 мг, 0,50 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (1,6 мг, 0,0020 ммоль) помещали во флакон с крышкой с диафрагмой. К полученному добавляли 1 мл диоксана и смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 2,5 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (125 мг, 0,91 ммоль), 4-бром-6-метоксипиколинамид (41 мг, 0,18 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (14 мг, 0,017 ммоль) и 0,5 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1,2 часа и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-6-метоксипиколинамида. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 552,2, обнаруженное 552,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 8,15-8,05 (m, 3H), 7,96 (d, *J*=1,4 Гц, 1H), 7,87 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 6,77 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,96-3,85 (m, 2H), 3,57-3,46 (m, 2H), 2,71 (d, *J*=11,9 Гц, 1H), 2,67-2,54 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,66 (d, *J*=12,4 Гц, 1H).

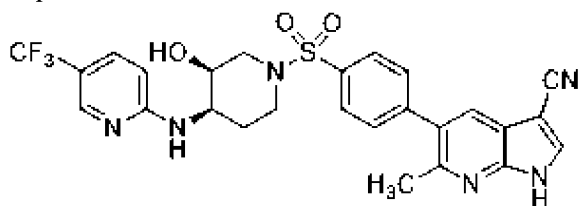
Пример 45. (3*S*,4*R*)-1-((4-(4,6-Диметил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0170] (3*S*,4*R*)-1-((4-Бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол (98 мг, 0,204 ммоль), бис(пинаколато)дибор (62 мг, 0,245 ммоль, 1,2 экв.), ацетат калия (60 мг, 0,612 ммоль, 3 экв.) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (3 мг, 0,004 ммоль, 0,02 экв.) добавляли к 1 мл диоксана во флаконе с крышкой с диафрагмой объемом 20 мл и смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали и смесь перемешивали при 125°C в течение 15 минут, затем охлаждали в атмосфере азота с выявлением полного превращения в сложный боронатный эфир промежуточного соединения. В эту смесь добавляли карбонат калия (141 мг, 1,02 ммоль, 5 экв.), 5-бром-4,6-диметил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (46 мг, 0,204 ммоль, 1 экв.), комплекс [1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (20 мг, 0,025 ммоль, 0,12 экв.) и 0,5 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали и смесь перемешивали при 105°C в течение 16 часов, затем охлаждали в атмосфере азота с выявлением полного превращения сложного боронатного эфира промежуточного соединения. Смесь разбавляли с помощью 3 мл EtOAc и 2 мл воды. Водный слой отбрасывали; органический слой концентрировали под потоком азота и растворяли в 4 мл DMSO. Раствор вносили посредством шприцевого фильтра в систему препаративной HPLC (20-50% ACN, 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 546,2, обнаруженное 546,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,48 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,81 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,58 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,49 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,20-7,05 (m, 1H), 6,70 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,49-6,43 (m, 1H), 5,26 (d, J=4,2 Гц, 1H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,60-3,46 (m, 2H), 2,68 (d, J=11,8 Гц, 1H), 2,56 (t, J=12 Гц, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,90 (q, J=11,6 Гц, 1H), 1,73-1,63 (m, 1H).

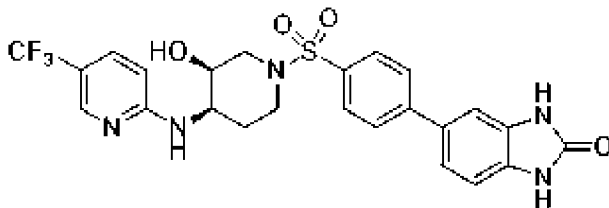
Пример 46. 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-6-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил



[0171] (3*S*,4*R*)-1-((4-Бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол (100 мг, 0,21 ммоль), бис(пинаколато)дифторбор (64 мг, 0,25 ммоль), KOAc (61 мг, 0,62 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (2 мг, 0,002 ммоль) помещали во флакон с крышкой с диафрагмой. К полученному добавляли 1 мл диоксана и смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (163 мг, 0,62 ммоль), 5-бром-6-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (54 мг, 0,23 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (20 мг, 0,021 ммоль) и 0,25 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub>, затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-6-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 557,2, обнаруженное 557,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,80 (d, J=3,1 Гц, 1H), 8,42 (d, J=3,0 Гц, 1H), 8,20 (ddd, J=2,3, 1,0, 1,0 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,72 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,59 (dd, J=9,1, 2,6 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,71 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,57-3,46 (m, 2H), 2,69 (d, J=12 Гц, 2H), 2,62-2,52 (m,

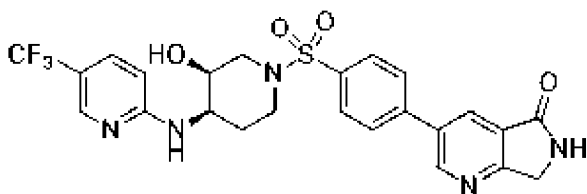
1H), 2,51 (s, 3H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H).

Пример 47. 5-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



[0172] К (3S,4R)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу добавляли 2 М  $K_2CO_3$  (0,26 мл, 0,53 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он (41 мг, 0,16 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (13 мг, 0,016 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой. К полученному добавляли 1 мл диоксана. Смесь продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 5-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она. MS: (ES) масса/заряд, рассчитанное для  $C_{24}H_{22}F_3N_5O_4S$   $[M+H]^+$  534,1, обнаруженное 534,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,19 (s, 1H), 7,85 (s, 4H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 7,16 (d,  $J=8,1$ Hz, 1H), 6,90 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,11-2,01 (q,  $J=10,1$  Гц, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H).

Пример 48. 3-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он

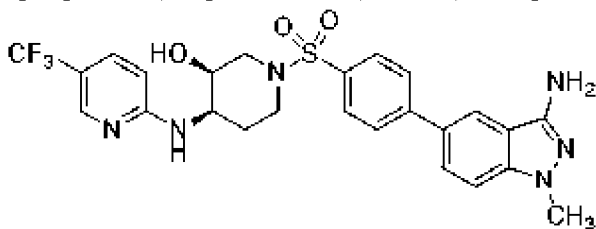


[0173] (3S,4R)-1-((4-Бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол (100 мг, 0,21 ммоль), бис(пинаколато)дибор (64 мг, 0,25 ммоль), KOAc (62 мг, 0,63 ммоль) и  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (2 мг, 0,0021 ммоль) помещали во флакон с крышкой с диафрагмой. К полученному добавляли 1 мл диоксана и смесь продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 3 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли 2 М  $K_2CO_3$  (0,53 мл, 1,06 ммоль), 3-бром-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он (45 мг, 0,21 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (17 мг, 0,21 ммоль). Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из  $SiO_2$ , а затем посредством препаративной HPLC с обращенной



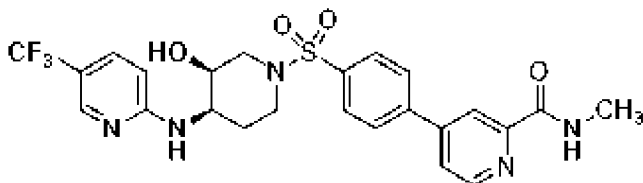
фазой с получением 3-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{24}H_{22}F_3N_5O_4S$   $[M+H]^+$  534,1, обнаруженное 534,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,10 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05-7,94 (m, 4H), 7,87 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 7,01 (d,  $J=9,4$  Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,94-3,78 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 2H), 2,92-2,74 (m, 2H), 2,13-1,85 (m, 2H).

Пример 49. (3S,4R)-1-((4-(3-Амино-1-метил-1H-индазол-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0174] (3S,4R)-1-((4-Бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол (100 мг, 0,21 ммоль), бис(пинаколато)дибор (64 мг, 0,25 ммоль), KOAc (62 мг, 0,63 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (2 мг, 0,0021 ммоль) помещали во флакон с крышкой с диафрагмой. К полученному добавляли 1 мл диоксана и смесь продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли 2 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,53 мл, 1,06 ммоль), 5-бром-1-метил-1H-индазол-3-амин (47 мг, 0,21 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (17 мг, 0,21 ммоль). Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub>, а затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением (3S,4R)-1-((4-(3-амино-1-метил-1H-индазол-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{25}H_{25}F_3N_6O_3S$   $[M+H]^+$  547,2, обнаруженное 547,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,19 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95-7,83 (m, 5H), 7,77 (dd,  $J=9,2, 2,4$  Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,90 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,95-4,80 (m, 4H), 3,71-3,62 (m, 2H), 2,82 (d,  $J=12,2$  Гц, 1H), 2,71 (t,  $J=11,2$  Гц, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H).

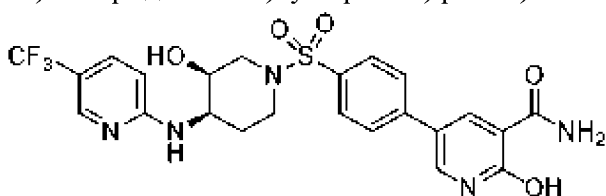
Пример 50. 4-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-N-метилпиколинамид



[0175] Во флаконе объемом 40 мл метил-4-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинат (34 мг, 0,063 ммоль) растворяли в 33% метиламине в этаноле (4 мл, 34 ммоль). Флакон

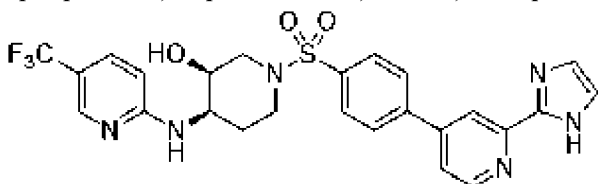
герметично закрывали и нагревали при 50°C в течение 2 часов, после чего реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной хроматографии с обращенной фазой с получением 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-*N*-метилпиколинамида. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 536,2, обнаруженное 536,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,74 (dd, *J*=5,0, 0,8 Гц, 1H), 8,41 (dd, *J*=1,9, 0,8 Гц, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H), 8,10-8,02 (m, 2H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,90 (dd, *J*=5,1, 1,9 Гц, 1H), 7,55 (dd, *J*=9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,63 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,92 (d, *J*=10,9 Гц, 1H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,79 (d, *J*=12,3 Гц, 1H), 2,68 (t, *J*=10,8 Гц, 1H), 2,09-1,92 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 1H).

Пример 51. 2-Гидрокси-5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)никотинамид



[0176] К (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (80 мг, 0,17 ммоль) добавляли бис(пинаколато)дибор (52 мг, 0,20 ммоль), KOAc (51 мг, 0,52 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (1,4 мг, 0,0017 ммоль) во флаконе объемом 4 мл. К полученному добавляли 1 мл диоксана и смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали крышкой, покрытой тефлоном, смесь перемешивали при 100°C в течение 2,7 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (121 мг, 0,88 ммоль), 5-бром-2-гидроксиникотинамид (37 мг, 0,17 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (13 мг, 0,016 ммоль) и 0,5 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 8 минут, флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1,3 часа и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 2-гидрокси-5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)никотинамида. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 538,1, обнаруженное 538,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,85 (d, *J*=2,9 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, *J*=2,9 Гц, 1H), 7,93-7,82 (m, 4H), 7,79 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,92 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 2H), 2,82 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 2,72 (t, *J*=11,3 Гц, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,85 (d, *J*=12,6 Гц, 1H).

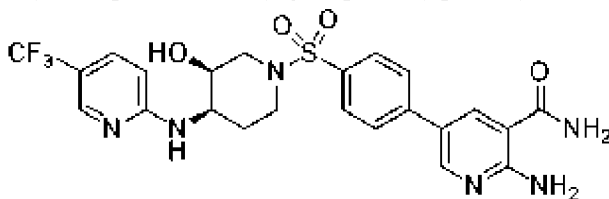
Пример 52. (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(1*H*-Имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0177] Стадия а. К (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (190 мг, 0,40 ммоль) добавляли бис(пинаколато)дибор (122 мг, 0,48 ммоль), КОАс (118 мг, 1,2 ммоль), диоксан (2 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (3 мг, 0,0040 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой. Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (276 мг, 2,0 ммоль), 4-бромпиридинальдегид (89 мг, 0,48 ммоль), воду (1 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (33 мг, 0,040 ммоль). Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 часа и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> с получением 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинальдегида.

[0178] Стадия б. Смесь (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(1*H*-имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола (130 мг, 0,26 ммоль), глиоксаля (40 вес. % в воде, 60 мкл, 0,52 ммоль) и ацетата аммония (100 мг, 1,3 ммоль) в метаноле (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл). Полученное твердое вещество фильтровали и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой, затем посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> с получением (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(1*H*-имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 545,2, обнаруженное 545,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,99 (s, 1H), 8,73 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,91 (d, *J*=7,9 Гц, 2H), 7,81-7,73 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,69 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 5,25 (d, *J*=4,4 Гц, 1H), 3,98-3,84 (m, 2H), 3,58-3,44 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 1,95-1,79 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 1H).

Пример 53. 2-Амино-5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)никотинамид

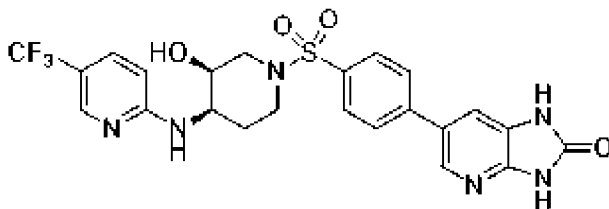


[0179] К (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (82 мг, 0,17 ммоль) добавляли бис(пинаколато)дибор (54 мг, 0,21 ммоль), КОАс (51 мг, 0,52 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (2,4 мг, 0,0029 ммоль) во флаконе объемом 4 мл. К полученному добавляли 1 мл диоксана и смесь барботировали азотом в течение 8 минут. Флакон герметично закрывали крышкой, покрытой тефлоном, смесь перемешивали при 100°C в течение 3,6 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (117 мг, 0,85 ммоль), 2-амино-5-бромникотинамид

(37 мг, 0,17 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (13 мг, 0,016 ммоль) и 0,5 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1,3 часа и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением

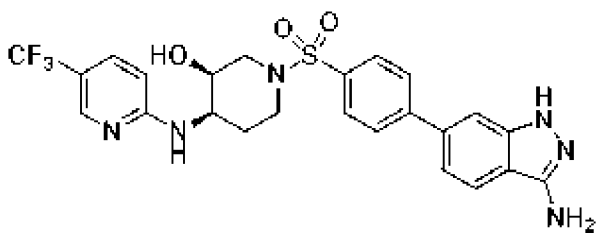
2-амино-5-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)никотинамида. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 537,2, обнаруженное 537,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,78 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 8,49-8,43 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (d, *J*=2,1 Гц, 4H), 7,65 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 6,75 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,89 (d, *J*=10,4 Гц, 1H), 3,77-3,64 (m, 2H), 2,76 (d, *J*=12,2 Гц, 1H), 2,64 (t, *J*=11,5 Гц, 1H), 2,02 (dd, *J*=13,3, 9,5 Гц, 1H), 1,82 (d, *J*=15,1 Гц, 1H).

Пример 54. 6-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он



[0180] (3S,4R)-1-((4-Бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол (100 мг, 0,21 ммоль), бис(пинаколато)дибор (64 мг, 0,25 ммоль), KOAc (62 мг, 0,63 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (2 мг, 0,0021 ммоль) помещали во флакон с крышкой с диафрагмой. К полученному добавляли 1 мл диоксана и смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли 2 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,53 мл, 1,06 ммоль), 6-бром-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он (37 мг, 0,21 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (17 мг, 0,21 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub>, а затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 6-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 535,1, обнаруженное 535,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,27 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 4H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,683 (s, 1H), 6,90 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,11-2,01 (q, *J*=10,1 Гц, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H).

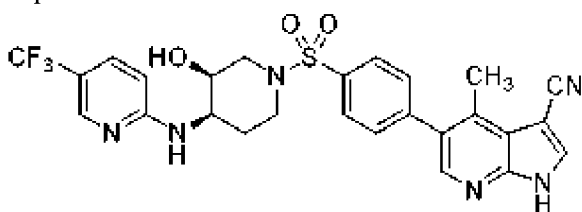
Пример 55. (3S,4R)-1-((4-(3-Амино-1H-индазол-6-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0181] (3*S*,4*R*)-1-((4-Бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол (100 мг, 0,21 ммоль), бис(пинаколато)дибор (64 мг, 0,25 ммоль), KOAc (62 мг, 0,63 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (2 мг, 0,0021 ммоль) помещали во флакон с крышкой с диафрагмой. К полученному добавляли 1 мл диоксана и смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли 2 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,53 мл, 1,06 ммоль), 6-бром-1*H*-индазол-3-амин (45 мг, 0,21 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (17 мг, 0,21 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub>, а затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением

(3*S*,4*R*)-1-((4-(3-амино-1*H*-индазол-6-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 533,1, обнаруженное 533,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,18 (s, 1H), 8,04 (dd, *J*=8,6, 0,8 Гц, 1H), 7,98-7,90 (m, 4H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,57 (dd, *J*=8,6, 1,5 Гц, 1H), 6,80 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 2,80 (d, *J*=11,8 Гц, 1H), 2,69 (t, *J*=11,0 Гц, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H). MS: (ES) *масса/заряд* расщ. для C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 533,1, найденное значение 533,1.

Пример 56. 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-4-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил



[0182] Смесь 5-бром-4-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (422 мг, 2,0 ммоль), параформальдегида (66 мг, 2,2 ммоль) и гидрохлорида диметиламина (179 мг, 2,2 ммоль) в 1-бутаноле (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток суспендировали в 1 М HCl (20 мл) и промывали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Эфирные экстракты отбрасывали, и повышали основность водного слоя до pH ~12 путем добавления карбоната калия в виде твердого вещества, и осуществляли экстрагирование этилацетатом (3×20 мл). Объединенные этилацетатные экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-(5-бром-4-метил-1*H*-пирроло[2,3-

b]пиридин-3-ил)-N, N-диметилметанамина, который непосредственно применяли без очистки.

[0183] Смесь 1-(5-бром-4-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N, N-диметилметанамина (300 мг, 1,1 ммоль) и гексаметилентетрамина (154 мг, 1,1 ммоль) в пропионовой кислоте (1 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 120°C в течение 3,5 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (10 мл). Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и ацетонитрилом и высушивали с получением 5-бром-4-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбальдегида, который непосредственно применяли без очистки.

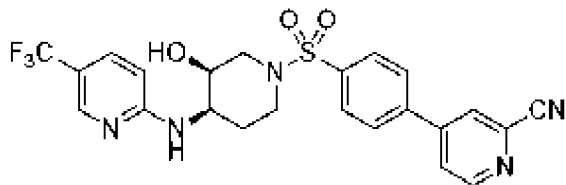
[0184] Смесь 5-бром-4-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбальдегида (120 мг, 0,50 ммоль) и гидрохлорида гидросиламина (42 мг, 0,60 ммоль) в пиридине (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли уксусный ангидрид (2,5 мл) и продолжали перемешивание при 100°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (10 мл). Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> (гексаны/этилацетат) с получением 1-ацетил-5-бром-4-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрила.

[0185] 1-Ацетил-5-бром-4-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрил (100 мг, 0,36 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли 1 M NaOH (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 5-бром-4-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрила, который непосредственно применяли без очистки.

[0186] К (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (96 мг, 0,20 ммоль) добавляли бис(пинаколато)дибор (61 мг, 0,24 ммоль), KOAc (59 мг, 0,60 ммоль), диоксан (1 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (2 мг, 0,0020 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой. Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (83 мг, 0,60 ммоль), 5-бром-4-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрил (57 мг, 0,24 ммоль), диоксан (2 мл), воду (1 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (16 мг, 0,020 ммоль). Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub>, затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 5-(4-((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-4-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрила. MS: (ES) масса/заряд, рассчитанное для C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 557,2, обнаруженное 557,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,93 (s, 1H), 8,51 (d, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,86 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 7,72 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 7,60 (d,

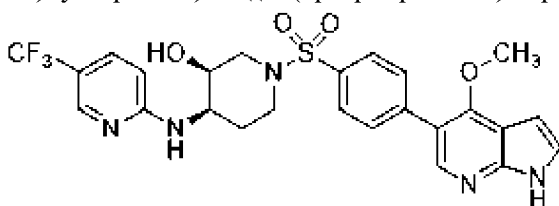
$J=8,7$  Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,72 (d,  $J=8,9$  Гц, 1H), 5,27 (d,  $J=4,4$  Гц, 1H), 3,99-3,86 (m, 2H), 3,61-3,48 (m, 2H), 2,74 (d,  $J=11,8$  Гц, 1H), 2,68-2,58 (m, 4H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H).

Пример 57. 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинитрил



[0187] К (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (190 мг, 0,40 ммоль) добавляли  $K_2CO_3$  (166 мг, 1,2 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинитрил (110 мг, 0,48 ммоль), диоксан (2 мл), воду (1 мл) и  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (33 мг, 0,040 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой. Смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 17 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из  $SiO_2$  (0-100% EtOAc/гексаны) с получением 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинитрила. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{23}H_{21}F_3N_5O_3S$   $[M+H]^+$  504,1, обнаруженное 504,0.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,88 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,54 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,21-8,14 (m, 4H), 7,92 (d,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,58 (d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,69 (d,  $J=8,9$  Гц, 1H), 5,25 (d,  $J=4,3$  Гц, 1H), 3,96-3,84 (m, 2H), 3,60-3,46 (m, 2H), 2,73 (d,  $J=11,8$  Гц, 1H), 2,68-2,57 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H).

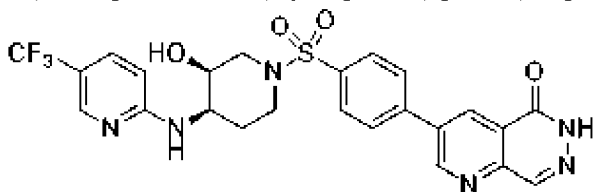
Пример 58. (3*S*,4*R*)-1-((4-(4-Метокси-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0188] (3*S*,4*R*)-1-((4-Бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол (65 мг, 0,135 ммоль), бис(пинаколато)дибор (48 мг, 0,162 ммоль), KOAc (46 мг, 0,46 ммоль) и  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (1 мг, 0,01 ммоль) помещали во флакон с крышкой с диафрагмой. К полученному добавляли 1 мл диоксана и смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 1 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли  $K_2CO_3$  (112 мг, 0,81 ммоль), 5-бром-4-метокси-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (34 мг, 0,15 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (10 мг, 0,010 ммоль) и 0,5 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 16 часов и, когда реакция подошла к

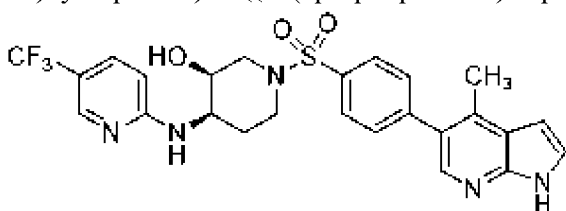
завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub>, затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением (3*S*,4*R*)-1-((4-(4-метокси-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 548,2, обнаруженное 548,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,80 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,72 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,57 (d, *J*=3,2 Гц, 1H), 7,25 (d, *J*=3,6 Гц, 1H), 6,84 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 4,54 (s, 3H), 4,03 (s, 1H), 3,91 (d, *J*=10,3 Гц, 1H), 3,75-3,66 (m, 2H), 2,81 (d, *J*=12,2 Гц, 1H), 2,70 (dd, *J*=11,3, 11,3 Гц, 1H), 2,19-1,98 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 1H).

Пример 59. 3-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиридо[2,3-*d*]пиридазин-5(6*H*)-он



[0189] (3*S*,4*R*)-1-((4-Бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол (100 мг, 0,21 ммоль), бис(пинаколато)дибор (64 мг, 0,25 ммоль), KOAc (62 мг, 0,63 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (2 мг, 0,0021 ммоль) помещали во флакон с крышкой с диафрагмой. К полученному добавляли 1 мл диоксана и смесь продували азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли 2 М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,53 мл, 1,06 ммоль), 3-бромпиридо[2,3-*d*]пиридазин-5(6*H*)-он (48 мг, 0,21 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (17 мг, 0,21 ммоль). Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub>, а затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 3-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиридо[2,3-*d*]пиридазин-5(6*H*)-она. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 547,1, обнаруженное 547,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,32 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,75-8,69 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,16-8,05 (m, 3H), 7,82 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,51 (dd, *J*=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,05 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 6,63 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 5,18 (d, *J*=4,4 Гц, 1H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,52-3,40 (m, 2H), 2,67 (d, *J*=11,7 Гц, 1H), 2,62-2,50 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 1H).

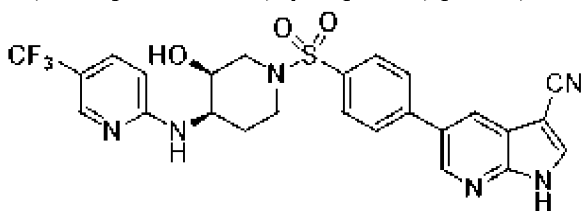
Пример 60. (3*S*,4*R*)-1-((4-(4-Метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол





[0190] К (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (800 мг, 1,7 ммоль), добавляли бис(пинаколато)дибор (510 мг, 2,0 ммоль), KOAc (530 мг, 5,4 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (14 мг, 0,017 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой. К полученному добавляли 13 мл диоксана и смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1,3 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 г, 8,3 ммоль), 5-бром-4-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (390 мг, 1,8 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (140 мг, 0,17 ммоль) и 7 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 2,5 часа и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и отстаивали в течение ночи, после чего отмечали наличие значительного количества осадка. 5 мл воды добавляли в смесь, и темно-коричневый осадок собирали путем фильтрования, промывали водой (10 мл) и высушивали *in vacuo*, получая в остатке 820 мг коричневого порошка. Остаток очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> (20-100% EtOAc, дихлорметан). Чистые фракции концентрировали до сухого состояния и растирали с дихлорметаном с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого порошка. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 532,2, обнаруженное 532,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,19-8,14 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,67 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,43 (d, *J*=3,1 Гц, 1H), 6,68-6,60 (m, 2H), 4,05-3,90 (m, 2H), 3,79-3,67 (m, 2H), 2,79 (d, *J*=11,8 Гц, 1H), 2,68 (td, *J*=11,5, 3,0 Гц, 1H), 2,54 (d, *J*=1,0 Гц, 3H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H).

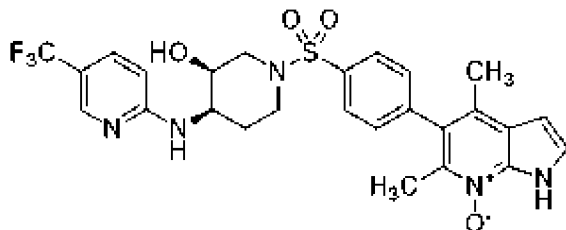
Пример 61. 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил



[0191] (3*S*,4*R*)-1-((4-Бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол (800 мг, 1,7 ммоль), бис(пинаколато)дибор (510 мг, 2,0 ммоль), KOAc (490 мг, 5,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (14 мг, 0,017 ммоль) помещали во флакон с крышкой с диафрагмой. К полученному добавляли 3 мл диоксана и смесь барботировали азотом в течение 20 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 45 минут и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 г, 8,7 ммоль), 5-бром-3-циано-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин (370 мг, 1,7 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (136 мг, 0,17 ммоль) и 2 мл воды. Смесь барботировали азотом в течение 20 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (50-100% EtOAc/DCM) с получением

5-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрила. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{25}H_{22}F_3N_6O_3S$   $[M+H]^+$  543,1, обнаруженное 543,3.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,02 (d,  $J=3,1$  Гц, 1H), 8,85-8,80 (m, 1H), 8,58-8,47 (m, 2H), 8,24-8,18 (m, 1H), 8,11 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,86 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,59 (dd,  $J=9,0, 2,5$  Гц, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 6,71 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 5,29-5,23 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 2H), 3,60-3,47 (m, 2H), 2,73 (d,  $J=11,8$  Гц, 1H), 2,62 (t,  $J=11,0$  Гц, 1H), 2,02-1,83 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 1H).

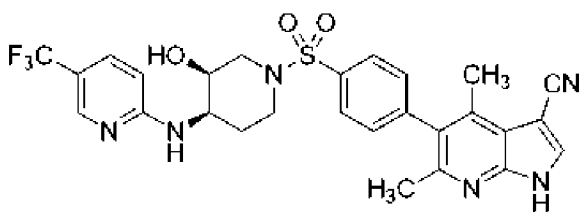
Пример 62. 7-Оксид 5-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-4,6-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина



[0192] ((3S,4R)-1-((4-(4,6-Диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол синтезировали из (3S,4R)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола и 5-бром-4,6-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина посредством одnoreакторной процедуры Мияуры/Судзуки, описанной в примере 33.

[0193] ((3S,4R)-1-((4-(4,6-Диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол (94 мг, 0,17 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (4 мл) во флаконе с крышкой с диафрагмой. Добавляли перуксусную кислоту (32%, 54 мкл, 1,5 экв.) и раствор перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре. Добавляли дополнительную порцию перуксусной кислоты (32%, 18 мкл, 0,5 экв.) и раствор перемешивали в течение ночи при 30°C, затем добавляли третью порцию перуксусной кислоты (32%, 18 мкл, 0,5 экв.) и раствор перемешивали в течение 6 часов при 35°C. Смесь вносили непосредственно в систему препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 7-оксида 5-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-4,6-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{26}H_{26}F_3N_5O_4S$   $[M+H]^+$  562,2, обнаруженное 562,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,35 (s, 1H), 8,30-8,17 (m, 1H), 7,95-7,79 (m, 2H), 7,61 (dd,  $J=9,0, 2,5$  Гц, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,40 (dd,  $J=3,4, 1,9$  Гц, 1H), 7,13 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,73 (d,  $J=8,9$  Гц, 1H), 6,66 (dd,  $J=3,4, 1,7$  Гц, 1H), 5,26 (d,  $J=4,5$  Гц, 1H), 4,00-3,89 (m, 2H), 3,63-3,49 (m, 2H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,77-1,61 (m, 1H).

Пример 63. 5-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-4,6-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонитрил

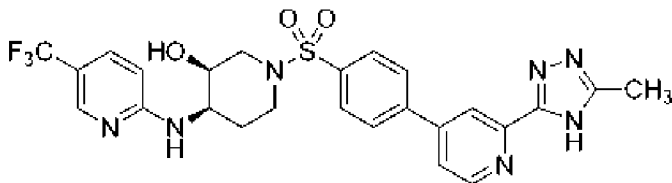


[0194] К 5-бром-4,6-диметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридину (337 мг, 1,50 ммоль), растворенному в NMP (5 мл), добавляли 60% NaH (72 мг, 1,80 ммоль, 1,2 экв.) и йод (404 мг, 1,59 ммоль, 1,06 экв.) во флаконе с крышкой с диафрагмой. Перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч с последующим добавлением 30 мл воды и 0,1 мл уксусной кислоты. Твердые вещества отфильтровывали и промывали с помощью 30 мл воды на воронке, высушивали, а затем промывали с помощью 5 мл циклогексана и снова высушивали с получением 5-бром-3-йод-4,6-диметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина. Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. К 172-мг образцу, таким образом полученного твердого вещества (0,49 ммоль), помещенному во флакон с крышкой с диафрагмой, добавляли 1 мл THF и взвесь охлаждали до 0°C в атмосфере азота. В взвесь добавляли 0,16 мл 3 М раствора бромида метилмагния в диэтиловом эфире (0,48 ммоль, 0,98 экв.), затем 0,25 мл 2 М хлорида изопропилмагния в THF (1,02 экв.). Температуру повышали до 20°C и добавляли 0,4 мл 1,3 М комплекса хлорида изопропилмагния и хлорида лития в THF (turbo-Grignard, 1,06 экв.) с последующим увеличением температуры до 30°C. Добавляли дополнительные 0,2 мл раствора turbo-Grignard (0,53 экв.) и раствор перемешивали при 30°C в течение дополнительных 2 часов. Раствор охлаждали до 20°C и добавляли диметилмалонитрил (141 мг, 1,50 ммоль, 3,06 экв.), растворенный в THF (1 мл). Через 15 минут смесь гасили путем добавления 10% водной уксусной кислоты и экстрагировали с помощью DCM. Выпаренный экстракт очищали на силикагеле с применением градиента 10-50% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Концентрированные фракции, содержащие продукт, обеспечивали получение остатка, который растирали в порошок с 1 мл диэтилового эфира с получением чистого 5-бром-4,6-диметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила в виде белого порошка. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 250,0, обнаруженное 250,2.

[0195] 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-4,6-диметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил синтезировали из (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола и 5-бром-4,6-диметил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрила посредством однореакторной процедуры Мияуры/Судзуки, описанной в примере 33. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 571,2, обнаруженное 571,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,70 (d, *J*=3,1 Гц, 1H), 8,38 (d, *J*=3,0 Гц, 1H), 8,24-8,21 (m, 1H), 7,86 (d, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,60 (dd, *J*=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,54 (d, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,12 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 6,72 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 5,25 (d, *J*=4,5 Гц, 1H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,63-3,48 (m, 2H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,61 (t, *J*=10,6 Гц,

1H), 2,36 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H).

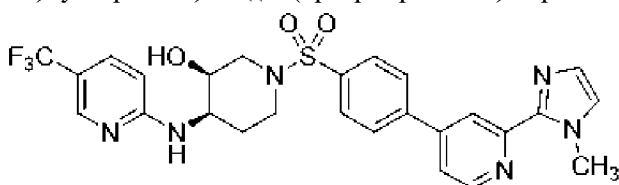
Пример 64. (3S,4R)-1-((4-(2-(5-Метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0196] Смесь метил-4-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколината (134 мг, 0,25 ммоль) и моногидрата гидразина (48 мкл, 1,0 ммоль) в этаноле (1 мл) перемешивали при 70°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 4-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколиногидразида, который непосредственно применяли без очистки.

[0197] Смесь 4-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколиногидразида (47 мг, 0,088 ммоль), гидрохлорида ацетамидина (17 мг, 0,18 ммоль) и карбоната калия (36 мг, 0,26 ммоль) в 1-бутаноле (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 17 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением (3S,4R)-1-((4-(2-(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) масса/заряд, рассчитанное для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 560,2, обнаруженное 560,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,79 (s, 1H), 8,35 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,20 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,13 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,91 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,87 (br s, 1H), 7,58 (dd, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,11 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,69 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,25 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,99-3,83 (m, 2H), 3,52 (t, J=13,0 Гц, 2H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,97-1,80 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H).

Пример 65. (3S,4R)-1-((4-(2-(1-Метил-1H-имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



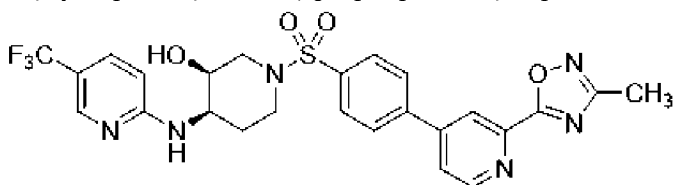
[0198] Смесь 4-бромпиридин-2-карбоксальдегида (186 мг, 1,0 ммоль), глиоксаля (40 вес. % в воде, 0,23 мл, 2,0 ммоль) и ацетата аммония (385 мг, 5,0 ммоль) в метаноле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные

органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Очистка посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> (гексаны/этилацетат) обеспечивала получение 4-бром-2-(1*H*-имидазол-2-ил)пиридина.

[0199] Смесь 4-бром-2-(1*H*-имидазол-2-ил)пиридина (90 мг, 0,40 ммоль) и карбоната цезия (169 мг, 0,52 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) перемешивали при 0°C. Добавляли йодметан (62 мкл, 1,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при обеспечении постепенного нагревания до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), фильтровали и концентрировали. Очистка посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> (гексаны/этилацетат) обеспечивала получение 4-бром-2-(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)пиридина. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 238,0, обнаруженное 238,0.

[0200] (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(1-Метил-1*H*-имидазол-2-ил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол синтезировали из (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола и 4-бром-2-(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)пиридина посредством одnoreакторной процедуры Мияуры/Судзуки, описанной в примере 33. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 559,2, обнаруженное 559,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,75 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 8,43-8,39 (m, 1H), 8,22-8,18 (m, 1H), 8,10 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,91 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,69 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 5,25 (d, *J*=4,4 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,98-3,84 (m, 2H), 3,58-3,46 (m, 2H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 1H).

Пример 66. (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(3-Метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол

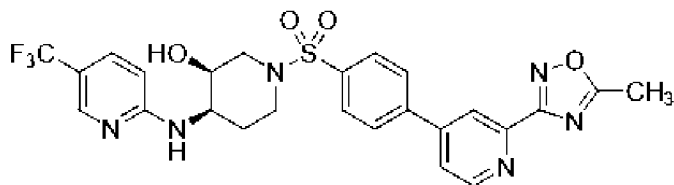


[0201] Смесь 4-бромпиколиновой кислоты (202 мг, 1,0 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазола (178 мг, 1,1 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли *N*-гидроксиацетамидин (148 мг, 2,0 ммоль) и продолжали перемешивание при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (10 мл). Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> (гексаны/этилацетат) с получением 5-(4-бромпиридин-2-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола.

[0202] К (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (82 мг, 0,17 ммоль) добавляли бис(пинаколато)дибор (52 мг, 0,20 ммоль), KOAc (49 мг, 0,50 ммоль), диоксан (1 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (1 мг, 0,0017 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой. Смесь барботировали азотом в течение 5

минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70 мг, 0,51 ммоль), 5-(4-бромпиридин-2-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол (48 мг, 0,20 ммоль), воду (0,5 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (14 мг, 0,017 ммоль). Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), фильтровали через целит и концентрировали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> (дихлорметан/этилацетат), затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 561,2, обнаруженное 561,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,95 (d, *J*=5,1 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,21-8,16 (m, 3H), 8,13 (dt, *J*=5,2, 1,4 Гц, 1H), 7,92 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,11 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 6,69 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 5,25 (d, *J*=4,4 Гц, 1H), 3,97-3,85 (m, 2H), 3,59-3,46 (m, 2H), 2,74 (d, *J*=11,5 Гц, 1H), 2,63 (dd, *J*=12,7, 9,6 Гц, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,94-1,77 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H).

Пример 67. (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(5-Метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



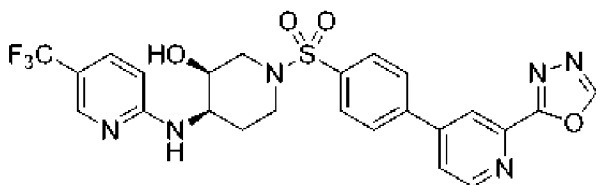
[0203] Смесь 4-бромпиколионитрила (549 мг, 3,0 ммоль), гидрохлорида гидроксилamina (313 мг, 4,5 ммоль) и *N*, *N*-диизопропилэтиламина (0,84 мл, 4,8 ммоль) в этаноле (3 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 4-бром-*N*-гидроксипиколинамидина, который применяли без очистки.

[0204] Смесь 4-бром-*N*-гидроксипиколинамидина (216 мг, 1,0 ммоль) и уксусного ангидрида (2 мл) перемешивали при 110°C в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Очистка посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> (гексаны/этилацетат) обеспечивала получение 3-(4-бромпиридин-2-ил)-5-метил-1,2,4-оксадиазола.

[0205] К (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (82 мг, 0,17 ммоль) добавляли бис(пинаколато)дибор (52 мг, 0,20 ммоль), KOAc (49 мг, 0,50 ммоль), диоксан (1 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (1 мг, 0,0017 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой. Смесь барботировали азотом в течение 5

минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (117 мг, 0,85 ммоль), 3-(4-бромпиридин-2-ил)-5-метил-1,2,4-оксадиазол (50 мг, 0,20 ммоль), воду (0,5 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (14 мг, 0,017 ммоль). Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 часа и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), фильтровали через целит и концентрировали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> (гексаны/этилацетат), затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 561,2, обнаруженное 561,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,89 (dd, *J*=5,1, 0,8 Гц, 1H), 8,39-8,32 (m, 1H), 8,21-8,19 (m, 1H), 8,14 (d, *J*=8,5 Гц, 2H), 8,02 (dd, *J*=5,1, 1,9 Гц, 1H), 7,92 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,59 (dd, *J*=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,70 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,99-3,82 (m, 2H), 3,57-3,47 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 4H), 2,69-2,58 (m, 1H), 1,95-1,81 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H).

Пример 68. (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(1,3,4-Оксадиазол-2-ил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол

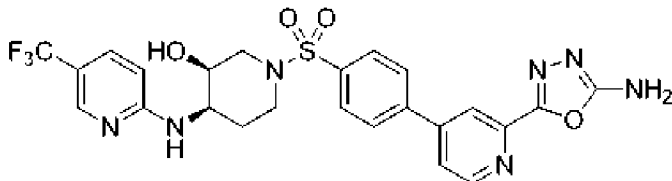


[0206] Смесь гидразида муравьиной кислоты (180 мг, 3,0 ммоль) и 4-бромпиколиновой кислоты (404 мг, 2,0 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали и добавляли гидрохлорид *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида (460 мг, 2,4 ммоль), затем моногидрат 1-гидроксibenзотриазола (337 мг, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) и добавляли триметиламин (1,1 мл, 8,0 ммоль), затем бензолсульфонилхлорид (0,51 мл, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 17 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество фильтровали и промывали тетрагидрофураном. Фильтрат концентрировали и очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> (гексаны/этилацетат) с получением 2-(4-бромпиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>BrN<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 226,0, обнаруженное 226,0.

[0207] (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(1,3,4-Оксадиазол-2-ил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол синтезировали из (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола и 2-

(4-бромпиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазола посредством одnoreакторной процедуры Мияуры/Судзуки, описанной в примере 33. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{24}H_{22}F_3N_6O_4S$   $[M+H]^+$  547,2, обнаруженное 547,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,49 (s, 1H), 8,92 (dd,  $J=5,1, 0,8$  Гц, 1H), 8,52 (dd,  $J=1,7, 0,8$  Гц, 1H), 8,22-8,15 (m, 3H), 8,07 (dd,  $J=5,2, 1,8$  Гц, 1H), 7,93 (d,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,58 (dd,  $J=8,9, 2,6$  Гц, 1H), 7,09 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,69 (d,  $J=8,9$  Гц, 1H), 5,24 (d,  $J=4,4$  Гц, 1H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,54 (dt,  $J=16,3, 8,3$  Гц, 2H), 2,75 (d,  $J=12,2$  Гц, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H).

Пример 69. (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(5-Амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0208] Смесь гидрохлорида семикарбазида (167 мг, 1,5 ммоль) и ацетата натрия (164 мг, 2,0 ммоль) в этаноле (8 мл) и воде (2 мл) перемешивали и добавляли 4-бромпиридин-2-карбоксальдегид (186 мг, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали этанолом и высушивали с получением 2-((4-бромпиридин-2-ил)метил)ен)гидразин-1-карбоксамид.

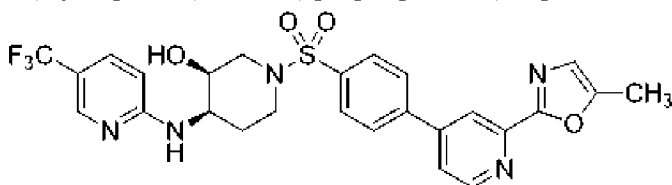
[0209] Смесь 2-((4-бромпиридин-2-ил)метил)ен)гидразин-1-карбоксамид (180 мг, 0,74 ммоль) и карбоната калия (152 мг, 1,1 ммоль) в диоксане (8 мл) перемешивали и добавляли йод (226 мг, 0,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли дополнительную порцию карбоната калия (152 мг, 1,1 ммоль) и йода (226 мг, 0,89 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным сульфитом натрия (10 мл) и экстрагировали смесью хлороформ:изопропанол 2:1 (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 5-(4-бромпиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_7H_6BrN_4O$   $[M+H]^+$  241,0, обнаруженное 241,0.

[0210] (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(5-Амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол синтезировали из (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола и 5-(4-бромпиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин посредством одnoreакторной процедуры Мияуры/Судзуки, описанной в примере 33. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{24}H_{23}F_3N_7O_4S$   $[M+H]^+$  562,1, обнаруженное 562,0.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,79 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,28 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 8,22-8,18 (m, 1H), 8,12 (d,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,94-7,88 (m, 3H), 7,58 (dd,  $J=9,0, 2,5$  Гц, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,09 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,69 (d,  $J=8,9$  Гц, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,97-3,85 (m, 2H), 3,53 (dt,  $J=16,0, 8,2$  Гц, 2H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,64 (dd,  $J=11,8, 9,1$  Гц, 1H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,66 (dq,  $J=12,3, 3,7$



Гц, 1H).

Пример 70. (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(5-Метилноксазол-2-ил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол

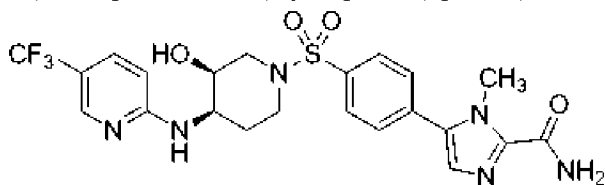


[0211] Смесь 4-бромпиколиновой кислоты (404 мг, 2,0 ммоль), пропаргиламина (0,26 мл, 4,0 ммоль), и *N*, *N*-диизопропилэтиламина (1,1 мл, 3,0 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали и добавляли HATU (1,14 г, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл). Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали с получением 4-бром-*N*-(проп-2-ин-1-ил)пиколинамида.

[0212] 4-Бром-*N*-(проп-2-ин-1-ил)пиколинамид (120 мг, 0,50 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтане (2 мл) и по каплям добавляли трифторметансульфоновую кислоту (0,44 мл, 5,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 17 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в насыщенный бикарбонат натрия (50 мл) и экстрагировали смесью хлороформ:изопропанол 2:1 (3×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 2-(4-бромпиридин-2-ил)-5-метилноксазола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 239,0, обнаруженное 239,0.

[0213] (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(5-Метилноксазол-2-ил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол синтезировали из (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола и 2-(4-бромпиридин-2-ил)-5-метилноксазола посредством одnoreакторной процедуры Мияуры/Судзуки, описанной в примере 33. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 560,2, обнаруженное 560,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,80 (dd, *J*=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,35 (dd, *J*=1,8, 0,8 Гц, 1H), 8,20 (dt, *J*=2,3, 1,1 Гц, 1H), 8,13 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,94-7,88 (m, 3H), 7,58 (dd, *J*=9,0, 2,6 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=1,3 Гц, 1H), 7,09 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,69 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 5,23 (d, *J*=4,5 Гц, 1H), 4,00-3,84 (m, 2H), 3,53 (dt, *J*=16,2, 8,2 Гц, 2H), 2,75 (d, *J*=12,0 Гц, 1H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,44 (d, *J*=1,2 Гц, 3H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 1H).

Пример 71. 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-карбоксамид



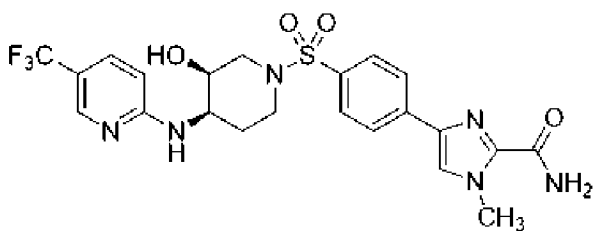
[0214] В раствор 5-бром-1-метил-1*H*-имидазол-2-карбоксальдегида (200 мг, 1,06

ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (93 мг, 1,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем в смесь добавляли уксусный ангидрид (2,0 мл, 21 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 44 часов. После охлаждения реакционную смесь добавляли в смесь этилацетата и воды и водный слой отбрасывали. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> (гексаны/этилацетат) с получением 5-бром-1-метил-1*H*-имидазол-2-карбонитрила.

[0215] К (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (96 мг, 0,20 ммоль) добавляли бис(пинаколато)дифторид (77 мг, 0,16 ммоль), KOAc (49 мг, 0,50 ммоль), диоксан (1,5 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (1,7 мг, 0,0021 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой. Смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (114 мг, 0,83 ммоль), 5-бром-1-метил-1*H*-имидазол-2-карбонитрил (33 мг, 0,18 ммоль), воду (0,7 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (11 мг, 0,013 ммоль). Смесь барботировали азотом в течение 10 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> (гексаны/этилацетат, затем дихлорметан/этилацетат) с получением 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-карбонитрила.

[0216] В раствор 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-карбонитрила (60 мг, 0,12 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли 30% пероксид водорода (33 мг, 0,29 ммоль), затем немедленно 1 М гидроксид натрия (0,32 мл, 0,32 ммоль). LCMS указывала немедленное образование требуемого продукта. Смесь обрабатывали уксусной кислотой с получением слегка кислотного pH и очищали посредством HPLC с обращенной фазой с получением 5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-карбоксамид. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 525,2, обнаруженное 525,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,24-8,17 (m, 1H), 7,89-7,82 (m, 3H), 7,79 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,59 (dd, *J*=8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,54 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,10 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 6,70 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 5,23 (d, *J*=4,5 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,96-3,85 (m, 2H), 3,58-3,45 (m, 2H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,61 (td, *J*=10,7, 10,2, 2,5 Гц, 1H), 1,88 (qd, *J*=10,8, 4,0 Гц, 1H), 1,72-1,60 (m, 1H).

Пример 72. 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-карбоксамид

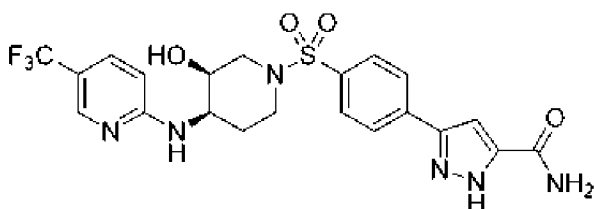


[0217] В раствор 4-бром-1-метил-1*H*-имидазола (500 мг, 3,1 ммоль), растворенного в тетрагидрофуране (2 мл) и охлажденного на бане со смесью ацетон/CO<sub>2</sub>, медленно добавляли посредством шприца 0,8 М раствор диизопропиламида лития в смеси THF/диэтиловый эфир (4,0 мл, 3,2 ммоль). Через 20 минут смесь переносили на ледяную баню и перемешивали в течение 30 минут, после чего добавляли *N,N*-диметилформамид (0,50 мл, 6,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение одного часа при 0°C, гасили с помощью 1 М HCl и pH регулировали до 7. Органическую фазу отделяли, а водную фазу дважды экстрагировали с помощью 3 мл этилацетата. Объединенные органические фазы концентрировали и очищали посредством флеш-хроматографии (этилацетат/гексан) с получением 4-бром-1*H*-имидазол-2-карбальдегида.

[0218] В раствор 4-бром-1*H*-имидазол-2-карбальдегида (260 мг, 1,4 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (140 мг, 2,0 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 часа. Добавляли уксусный ангидрид (2,0 мл, 21 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 17 часов. Смесь концентрировали в высоком вакууме с удалением большинства летучих веществ и полученный осадок поглощали в этилацетате и воде. Водную фазу отделяли и отбрасывали, а органическую фазу концентрировали и очищали посредством хроматографии на SiO<sub>2</sub> (этилацетат/дихлорметан) с получением 4-бром-1*H*-имидазол-2-карбонитрила.

[0219] 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-карбонитрил синтезировали из (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола и 4-бром-1*H*-имидазол-2-карбонитрила посредством одnoreакторной процедуры Мияуры/Судзуки, описанной в примере 33. Гидролиз нитрила с помощью пероксида водорода посредством процедуры, описанной в примере 71, обеспечивал получение 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-карбоксамид. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 525,2, обнаруженное 525,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,15 (d, *J*=2,3 Гц, 1H), 8,05 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,82-7,78 (m, 3H), 7,54 (dd, *J*=8,9, 2,5 Гц, 1H), 6,62 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,91 (dt, *J*=10,7, 3,8 Гц, 1H), 3,72-3,61 (m, 2H), 2,75 (dd, *J*=12,2, 2,1 Гц, 1H), 2,64 (dt, *J*=11,6, 6,1 Гц, 1H), 2,00 (qd, *J*=11,0, 4,1 Гц, 1H), 1,81 (dt, *J*=13,5, 3,7 Гц, 1H).

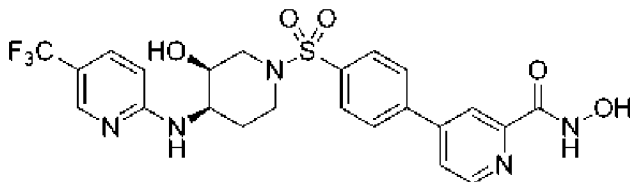
Пример 73. 3-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1*H*-пирозол-5-карбоксамид



[0220] Метил-3-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксилат синтезировали из (3S,4R)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола и метил-3-бром-1H-пиразол-5-карбоксилата посредством одnoreакторной процедуры Мияуры/Судзуки, описанной в примере 33.

[0221] В раствор метил-3-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (48 мг, 0,091 ммоль) в метаноле (0,50 мл) добавляли 28% гидроксид аммония (0,45 г, 7,4 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 16 часов и очищали посредством HPLC с обращенной фазой с получением 3-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1H-пиразол-5-карбоксамид. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 511,1, обнаруженное 511,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,15 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,07-7,93 (m, 2H), 7,88 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,54 (dd, *J*=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,62 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,92 (dt, *J*=10,9, 3,7 Гц, 1H), 3,73-3,63 (m, 2H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H).

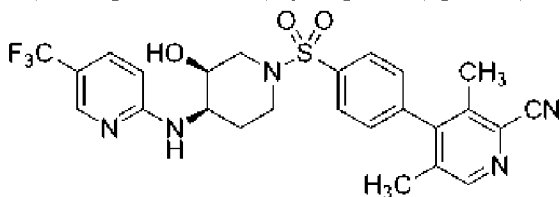
Пример 74. *N*-Гидрокси-4-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинамид



[0222] В перемешиваемый раствор метил-4-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколината (53 мг, 0,099 ммоль), растворенного в метаноле (0,50 мл) и THF (0,50 мл), добавляли 50 вес. % гидроксилламин в воде (190 мг, 3,3 ммоль). Смесь перемешивали в течение двух дней при комнатной температуре, по истечению этого времени ее разбавляли с помощью NMP, метанола и 0,1% трифторуксусной кислоты и очищали посредством HPLC с обращенной фазой с получением *N*-гидрокси-4-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинамида. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 538,1, обнаруженное 538,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,72 (d, *J*=5,1 Гц, 1H), 8,38 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,18 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 8,05 (d, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,98 (d, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,89 (dd, *J*=5,1, 1,9 Гц, 1H), 7,69 (dd, *J*=9,2, 2,4 Гц, 1H), 6,82-6,78 (m, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,91 (dt, *J*=10,4, 3,7 Гц, 1H), 3,73-3,64 (m, 2H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,03 (ddt, *J*=14,3, 10,4, 5,3 Гц, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H).

[0223]

Пример 75. 4-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3,5-диметилпиколинонитрил



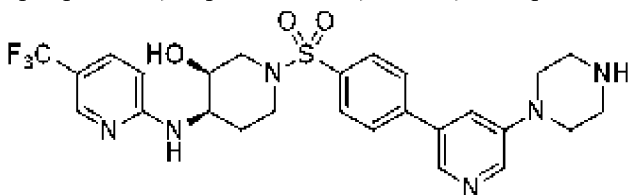
[0224] В раствор (4-бром-3,5-диметилпиридин-2-ил)метанола (300 мг, 1,4 ммоль), растворенного в дихлорметане (6 мл), добавляли диоксид марганца (300 мг, 3,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 часов. TLC указывала, что присутствовало немного оставшегося исходного материала. Добавляли дополнительное количество диоксида марганца (300 мг, 3,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительного 21 часа, по истечению которых TLC указывала полное превращение. Дихлорметан удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> (этилацетат/гексан) с получением 4-бром-3,5-диметилпиколиналидегида.

[0225] В раствор 4-бром-3,5-пиколиналидегида (217 мг, 1,0 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (104 мг, 1,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 минут. Затем в смесь добавляли уксусный ангидрид (2,0 мл, 21 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 17 часов. После охлаждения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом (10 мл) и перемешивали с водой (5 мл). Водную фазу отбрасывали, а органический слой концентрировали и очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> с получением 4-бром-3,5-диметилпиколинонитрила.

[0226]

4-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-3,5-диметилпиколинонитрил синтезировали из (3S,4R)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола и 4-бром-3,5-диметилпиколинонитрила посредством одnoreакторной процедуры Мияуры/Судзуки, описанной в примере 33. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 532,2, обнаруженное 532,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,60 (s, 1H), 8,24-8,19 (m, 1H), 7,90 (d, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,59 (dd, *J*=8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,54 (d, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,11 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 6,71 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 5,25 (d, *J*=4,4 Гц, 1H), 3,98-3,86 (m, 2H), 3,62-3,47 (m, 2H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,60 (dd, *J*=11,8, 9,0 Гц, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 1H).

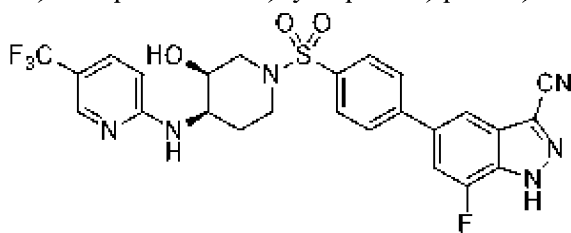
Пример 76. (3S,4R)-1-((4-(5-(Пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0227] Во флакон, содержащий 3,5-дибромпиридин (1 г, 4,2 ммоль), добавляли пиперазин (730 мг, 8,5 ммоль). Содержимое нагревали при 130°C в течение 16 ч, затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1-(5-бромпиридин-3-ил)пиперазина.

[0228] (3*S*,4*R*)-1-((4-(5-(Пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол синтезировали из (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола и 1-(5-бромпиридин-3-ил)пиперазина посредством одnoreакторной процедуры Мияуры/Судзуки, описанной в примере 33. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 563,2, обнаруженное 563,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,43 (d, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,38 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93 (s, 4H), 7,76 (t, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,55 (dd, *J*=9,1, 2,5 Гц, 1H), 6,63 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,64-3,57 (m, 4H), 3,46-3,41 (m, 4H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H).

Пример 77. 7-Фтор-5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1*H*-индазол-3-карбонитрил



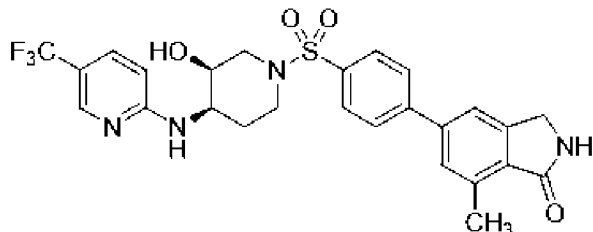
[0229] Во флакон, содержащий 5-бром-7-фтор-1*H*-индазол (500 мг, 2,3 ммоль) в DMF (6 мл), добавляли KOH (260 мг, 4,6 ммоль) и I<sub>2</sub> (1,2 г, 4,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 5-бром-7-фтор-3-йод-1*H*-индазола.

[0230] Во флакон, содержащий 5-бром-7-фтор-3-йод-1*H*-индазол (350 мг, 1,0 ммоль) в DMA (3 мл), добавляли Zn (40 мг, 0,62 ммоль), Zn(CN)<sub>2</sub> (200 мг, 1,7 ммоль), CuI (200 мг, 1,05 ммоль) и комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-дихлорметан (117 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 16 ч. Содержимое фильтровали через целит, концентрировали, а затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 5-бром-7-фтор-1*H*-индазол-3-карбонитрила. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>BrFN<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 240,0, обнаруженное 239,9.

[0231] 7-Фтор-5-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-1*H*-индазол-3-карбонитрил синтезировали из (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола и 5-бром-7-фтор-3-йод-1*H*-индазола посредством одnoreакторной процедуры Мияуры/Судзуки, описанной в примере 33. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 561,1, обнаруженное 561,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 3H), 7,95-7,91 (m, 2H), 7,78-7,73 (m,

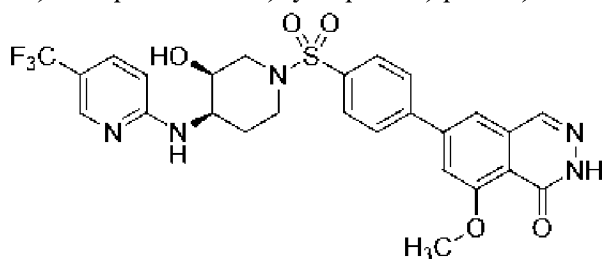
1H), 7,70 (dd,  $J=12,0$ , 1,3 Гц, 1H), 6,88 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,90 (dt,  $J=10,3$ , 3,7 Гц, 1H), 3,71-3,62 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H).

Пример 78. 5-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-7-метилизоиндолин-1-он



[0232] К (3S,4R)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (100 мг, 0,21 ммоль) добавляли бис(пинаколато)дибор (64 мг, 0,25 ммоль), КОАс (62 мг, 0,63 ммоль), диоксан (1 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (2 мг, 0,0021 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой. Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (83 мг, 0,60 ммоль), 5-бром-7-метилизоиндолин-1-он (47 мг, 0,21 ммоль), диоксан (2 мл), воду (1 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (17 мг, 0,021 ммоль). Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub>, затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 5-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-7-метилизоиндолин-1-она. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 547,2, обнаруженное 547,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 7,99-7,88 (m, 4H), 7,77 (d,  $J=9,2$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,90 (d,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,71-3,61 (m, 2H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,13-1,98 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H).

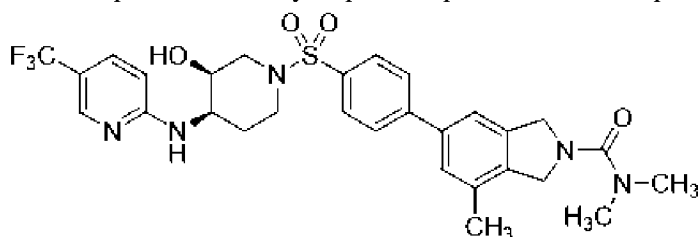
Пример 79. 6-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-8-метоксифталазин-1(2H)-он



[0233] Во флакон с метил-4-бром-2-формил-6-метоксибензоатом (270 мг, 0,99 ммоль) добавляли гидразин (1 мл). Смесь перемешивали при к. т., и незамедлительно образовывалось белое твердое вещество. Твердое вещество фильтровали, ополаскивали с помощью ТВМЕ (1 мл) и высушивали на воздухе с получением 6-бром-8-метоксифталазин-1(2H)-она.

[0234] К (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (100 мг, 0,21 ммоль) добавляли бис(пинаколато)дибор (64 мг, 0,25 ммоль), КОАс (62 мг, 0,63 ммоль), диоксан (1 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (2 мг, 0,0021 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой. Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (83 мг, 0,60 ммоль), 6-бром-8-метоксифалазин-1(2*H*)-он (54 мг, 0,21 ммоль), диоксан (2 мл), воду (1 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (17 мг, 0,021 ммоль). Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub>, затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 6-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-8-метоксифалазин-1(2*H*)-она. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 576,2, обнаруженное 576,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,70 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 6,98 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 4,03 (s, 2,4 Гц, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,45 (s, 3H). 2,15-2,01 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H).

Пример 80. 6-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-*N*, *N*,4-триметилизоиндолин-2-карбоксамид



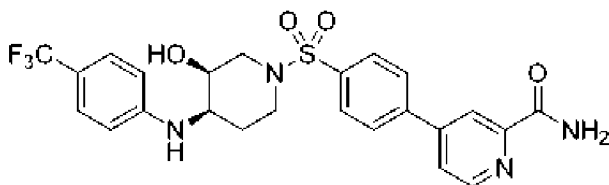
[0235] В раствор 6-бром-4-метилизоиндолина (70 мг, 0,33 ммоль) и *N*, *N*-диизопропилэтиламина (0,1 мл) в DCM (1 мл) добавляли диметилкарбамхлорид (39 мг, 0,36 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч и концентрировали до сухого состояния. Очистка посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> (гексаны/этилацетат) обеспечивала получение 6-бром-*N*, *N*,4-триметилизоиндолин-2-карбоксамид.

[0236] К (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (100 мг, 0,21 ммоль) добавляли бис(пинаколато)дибор (64 мг, 0,25 ммоль), КОАс (62 мг, 0,63 ммоль), диоксан (1 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (2 мг, 0,0021 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой. Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (83 мг, 0,60 ммоль), 6-бром-*N*, *N*,4-триметилизоиндолин-2-карбоксамид (60 мг, 0,21 ммоль), диоксан (2 мл), воду (1 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (17 мг, 0,021 ммоль). Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали



посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub>, затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 6-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)-N,N,4-триметилизоиндолин-2-карбоксамид. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 604,2, обнаруженное 604,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,19 (s, 1H), 7,89-7,85 (m, 4H), 7,77 (dd, J=9,3, 2,4 Гц, 1H), 7,44 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,89 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,86 (m, 1H).

Пример 81. 4-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((4-(трифторметил)фенил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинамид



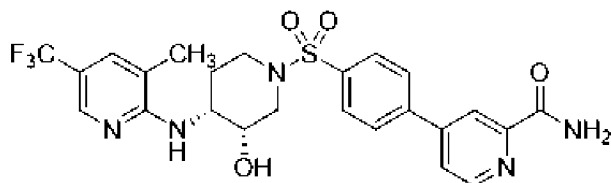
[0237] Смесь *трет*-бутил-(3S,4R)-4-амино-3-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (216 мг, 1,0 ммоль) и карбоната цезия (652 мг, 2,0 ммоль) в DMSO (2 мл) и воде (1 мл) перемешивали и добавляли йодид меди(I) (19 мг, 0,10 ммоль), затем 4-йодбензотрифторид (0,15 мл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью 28% водн. NH<sub>3</sub> (10 мл) и воды (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Очистка посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> (гексаны/этилацетат) обеспечивала получение *трет*-бутил-(3S,4R)-3-гидрокси-4-((4-(трифторметил)фенил)амино)пиперидин-1-карбоксилата.

[0238] *трет*-Бутил-(3S,4R)-3-гидрокси-4-((4-(трифторметил)фенил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (85 мг, 0,24 ммоль) перемешивали в диоксане (2 мл) и добавляли HCl (4 М в диоксане, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный остаток суспендировали в 2-метилтетрагидрофуране (5 мл). Добавляли раствор карбоната калия (133 мг, 0,96 ммоль) в воде (1 мл), затем 4-бромбензолсульфонилхлорид (92 мг, 0,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Водный слой удаляли, а органический слой концентрировали. Очистка посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> (гексаны/этилацетат) обеспечивала получение (3S,4R)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((4-(трифторметил)фенил)амино)пиперидин-3-ола.

[0239] 4-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((4-(трифторметил)фенил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинамид синтезировали из (3S,4R)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((4-(трифторметил)фенил)амино)пиперидин-3-ола и 4-бромпиколинамида посредством однореакторной процедуры Мияуры/Судзуки, описанной в примере 33. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 521,1,

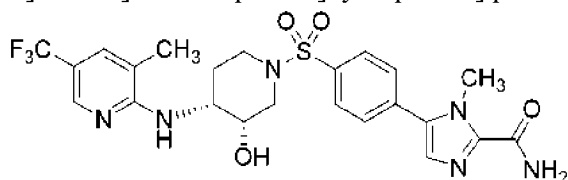
обнаруженное 521,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,77 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 8,36 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,22 (d,  $J=2,6$  Гц, 1H), 8,14 (d,  $J=8,3$  Гц, 2H), 8,01 (dd,  $J=5,2, 1,9$  Гц, 1H), 7,90 (d,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,76 (d,  $J=2,7$  Гц, 1H), 7,29 (d,  $J=8,5$  Гц, 2H), 6,72 (d,  $J=8,6$  Гц, 2H), 5,99 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 5,17 (s, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 2H), 3,50-3,41 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 1,82 (qd,  $J=11,7, 10,8, 3,7$  Гц, 1H), 1,66 (dd,  $J=13,5, 4,1$  Гц, 1H).

Пример 82. 4-[4-[[3(3S,4R)-3-Гидрокси-4-[[3-метил-5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-1-пиперидил]сульфонил]фенил]пиридин-2-карбоксамид



[0240] Раствор (3S,4R)-1-(4-бромфенил)сульфонил-4-[[3-метил-5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пиперидин-3-ола (200 мг; 0,40 ммоль), Bis-пинаколдибора (150 мг, 0,28 ммоль), KOAc (90 мг; 0,92 ммоль) и  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (6 мг, 0,007 ммоль) в 6 мл диоксана дегазировали путем барботирования с помощью  $\text{N}_2$  в течение 30 мин. Смесь нагревали в течение 1 ч при  $100^\circ\text{C}$ . Смесь разбавляли с помощью 1,4 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и дегазировали в течение 10 мин. К полученному добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (130 мг, 0,87 ммоль), 4-бромпиридин-2-карбоксамид (175 мг, 0,87 ммоль) и  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$  (35 мг, 0,043 ммоль). Смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/этилацетат) с получением 4-[4-[[3(3S,4R)-3-гидрокси-4-[[3-метил-5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-1-пиперидил]сульфонил]фенил]пиридин-2-карбоксамид. MS: (ES) масса/заряд, рассчитанное для  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  536,2, обнаруженное 536,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,78 (dd,  $J=5,2, 0,8$  Гц, 1H), 8,37 (dd,  $J=2,1, 0,9$  Гц, 1H), 8,27-8,18 (m, 1H), 8,16-8,09 (m, 3H), 8,01 (dd,  $J=5,1, 1,9$  Гц, 1H), 7,96-7,88 (m, 2H), 7,77 (d,  $J=2,7$  Гц, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 5,83-5,74 (m, 1H), 5,28 (d,  $J=4,5$  Гц, 1H), 4,01 (ddt,  $J=11,5, 7,4, 3,7$  Гц, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,68 (dd,  $J=15,5, 12,0$  Гц, 2H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,97 (qd,  $J=12,5, 4,5$  Гц, 1H), 1,71 (dd,  $J=12,9, 3,8$  Гц, 1H).

Пример 83. 5-[4-[[3(3S,4R)-3-Гидрокси-4-[[3-метил-5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-1-пиперидил]сульфонил]фенил]-1-метил-имидазол-2-карбоксамид

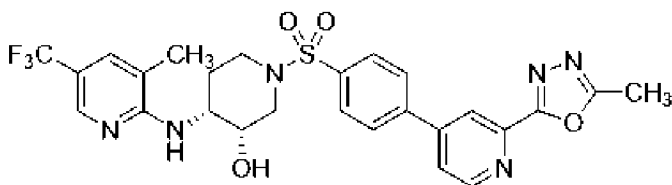


[0241] Раствор (3S,4R)-1-(4-бромфенил)сульфонил-4-[[3-метил-5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пиперидин-3-ола (200 мг; 0,40 ммоль), Bis-пинаколдибора (150 мг, 0,28 ммоль), KOAc (90 мг; 0,92 ммоль) и  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (6 мг, 0,007 ммоль) в 6 мл диоксана дегазировали путем барботирования с помощью  $\text{N}_2$  в течение 30 мин. Смесь нагревали в

течение 1 ч при 100°C. Смесь разбавляли с помощью 1,4 мл H<sub>2</sub>O и дегазировали в течение 10 мин. К полученному добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (130 мг, 0,87 ммоль), 5-бром-1-метил-имидазол-2-карбонитрил (125 мг, 0,67 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (35 мг, 0,043 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением 5-[4-[[[(3S,4R)-3-гидрокси-4-[[3-метил-5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-1-пиперидил]сульфонил]фенил]-1-метил-имидазол-2-карбонитрила.

[0242] В раствор 5-[4-[[[(3S,4R)-3-гидрокси-4-[[3-метил-5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-1-пиперидил]сульфонил]фенил]-1-метил-имидазол-2-карбонитрила (165,4 мг; 0,32 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли 1 М NaOH (1 мл) и 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (70 мкл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью 30 мл EtOAc. К полученному добавляли нас. NH<sub>4</sub>Cl и разделяли фазы. Органическую фазу отделяли, высушивали с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, и остаток очищали посредством препаративной HPLC с получением 5-[4-[[[(3S,4R)-3-гидрокси-4-[[3-метил-5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-1-пиперидил]сульфонил]фенил]-1-метил-имидазол-2-карбоксоамида. MS: (ES) масса/заряд, рассчитанное для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 539,2, обнаруженное 539,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,14 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,98-7,71 (m, 5H), 7,55 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 5,79 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 5,29 (d, *J*=4,4 Гц, 1H), 4,08-3,97 (m, 4H), 3,93 (s, 1H), 3,66 (t, *J*=15,2 Гц, 2H), 2,64 (d, *J*=11,9 Гц, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,97 (qd, *J*=12,6, 4,4 Гц, 1H), 1,79-1,65 (m, 1H).

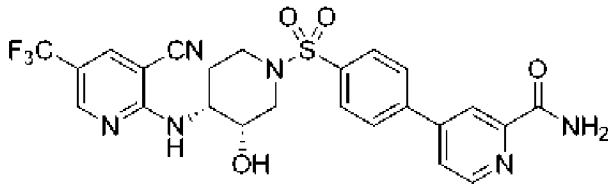
Пример 84. (3S,4R)-1-[4-[2-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-пиридил]фенил]сульфонил-4-[[3-метил-5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пиперидин-3-ол



[0243] Раствор (3S,4R)-1-(4-бромфенил)сульфонил-4-[[3-метил-5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пиперидин-3-ола (200 мг; 0,40 ммоль), Bis-пинаколдибора (150 мг, 0,28 ммоль), KOAc (90 мг; 0,92 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (6 мг, 0,007 ммоль) в 6 мл диоксана дегазировали путем барботирования с помощью N<sub>2</sub> в течение 30 мин. Смесь нагревали в течение 1 ч при 100°C. LC-MS указывала требуемый продукт борилирования. Смесь разбавляли с помощью 1,4 мл H<sub>2</sub>O и дегазировали в течение 10 мин. К полученному добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (130 мг, 0,87 ммоль), 2-(4-бром-2-пиридил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол (175 мг, 0,87 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35 мг, 0,043 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением (3S,4R)-1-[4-[2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-пиридил]фенил]сульфонил-4-[[3-метил-5-(трифторметил)-2-

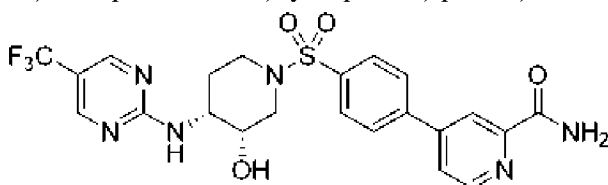
пиридил]амино]пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{26}H_{26}F_3N_6O_4S$   $[M+H]^+$  575,2, обнаруженное 575,1.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,90 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,21-8,11 (m, 3H), 8,05 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,93 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,55 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 5,80 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,01 (ddt,  $J=11,9, 7,7, 3,7$  Гц, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,75-3,62 (m, 2H), 2,66 (d,  $J=4,9$  Гц, 5H), 2,11 (s, 3H), 1,97 (dt,  $J=14,7, 10,9$  Гц, 1H), 1,72 (dd,  $J=13,1, 4,3$  Гц, 1H).

Пример 85. 4-(4-(((3*S*,4*R*)-4-((3-Циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-3-гидроксипиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинамид



[0244] К 2-(((3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-3-гидроксипиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)никотинитрилу (190 мг, 0,38 ммоль) добавляли бис(пинаколато)дибор (117 мг, 0,46 ммоль), KOAc (118 мг, 1,2 ммоль), диоксан (2 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (3 мг, 0,0038 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой. Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (263 мг, 0,85 ммоль), 4-бромпиколинамид (92 мг, 0,46 ммоль), воду (1 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (31 мг, 0,038 ммоль). Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 18 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), фильтровали через целит и концентрировали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> (гексаны/этилацетат), затем посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с получением 4-(4-(((3*S*,4*R*)-4-((3-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-3-гидроксипиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинамида. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для  $C_{24}H_{22}F_3N_6O_4S$   $[M+H]^+$  547,1, обнаруженное 547,0.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,77 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 8,57-8,54 (m, 1H), 8,43 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,36 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,22 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,12 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,91 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,80-7,74 (m, 1H), 6,74 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 4,05 (ddt,  $J=11,4, 7,3, 3,6$  Гц, 1H), 3,92 (d,  $J=3,0$  Гц, 1H), 3,74-3,61 (m, 2H), 2,65 (d,  $J=12,2$  Гц, 1H), 2,55-2,46 (m, 1H), 1,96 (qd,  $J=12,4, 4,1$  Гц, 1H), 1,80-1,68 (m, 1H).

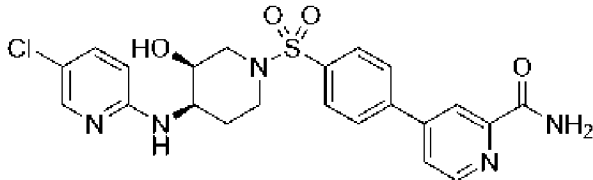
Пример 86. 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинамид



[0245] Смесь 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидина (110 мг, 0,60 ммоль), гидрохлорида (3*S*,4*R*)-4-амино-1-((4-бромфенил)сульфонил)пиперидин-3-ола (446 мг, 1,2 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,42 мл, 2,4 ммоль) в NMP (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> (гексаны/этилацетат) с получением (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 481,0, обнаруженное 480,9.

[0246] 4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиколинамид синтезировали из (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола и 4-бромпиколинамида посредством одnoreакторной процедуры Мияуры/Судзуки, описанной в примере 33. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 523,1, обнаруженное 523,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,77 (d, *J*=5,1 Гц, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,36 (d, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,21 (d, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,12 (d, *J*=8,2 Гц, 2H), 8,00 (dd, *J*=5,0, 1,9 Гц, 1H), 7,90 (d, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,76 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,65 (d, *J*=7,4 Гц, 1H), 5,22-5,14 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 2H), 3,59-3,43 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 1H), 1,93 (dtd, *J*=13,7, 10,2, 3,9 Гц, 1H), 1,68 (dt, *J*=13,4, 4,2 Гц, 1H).

Пример 87. [(3*S*,4*R*)-1-[4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]сульфонил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-3-пиперидил]метанол

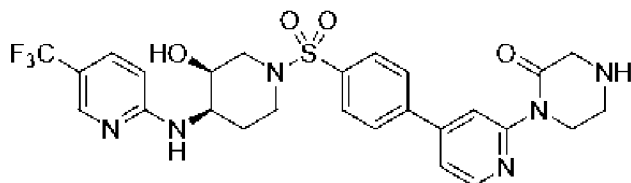


[0247] К гидрохлориду (3*S*,4*R*)-4-амино-1-(4-бромфенил)сульфонилпиперидин-3-ола (250 мг, 0,67 ммоль) в 1 мл NMP добавляли 5-хлор-2-фторпиримидин (200 мг, 1,52 ммоль) и DIPEA (270 мкл, 1,54 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, затем при 120°C в течение 24 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (30 мл), промывали с помощью H<sub>2</sub>O (4×15 мл) и солевого раствора (30 мл). Органическую фазу отделяли, высушивали с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на SiO<sub>2</sub> (0-100% EtOAc/гексаны) с получением (3*S*,4*R*)-1-(4-бромфенил)сульфонил-4-[(5-хлор-2-пиридил)амино]пиперидин-3-ола.

[0248] Раствор [(3*S*,4*R*)-1-(4-бромфенил)сульфонил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-3-пиперидил]метанола, Bis-пинаколатодибора (90 мг; 0,35 ммоль), KOAc (35 мг; 0,36 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3 мг, 0,004 ммоль) в 2 мл диоксана дегазировали путем барботирования с помощью N<sub>2</sub> в течение 30 мин. Смесь нагревали в течение 1 ч при 100°C. Смесь разбавляли с помощью 0,5 мл H<sub>2</sub>O и дегазировали в течение 10 мин. К полученному добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55 мг, 0,37 ммоль), 4-бромпиримидин -2-карбоксамид (38

мг, 0,18 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (12 мг, 0,02 ммоль). Смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением материала с примесями. Данный остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии на диоксиде кремния (1 мм, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением [(3S,4R)-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]сульфонил-4-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]амино]-3-пиперидил]метанола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 490,1, обнаруженное 490,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,77 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 8,37 (d, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,22 (d, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,12 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 8,01 (dd, *J*=5,2, 1,9 Гц, 1H), 7,94-7,85 (m, 3H), 7,77 (d, *J*=2,6 Гц, 1H), 7,38 (dd, *J*=9,0, 2,7 Гц, 1H), 6,61 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 6,49 (dd, *J*=8,9, 2,9 Гц, 1H), 5,18 (d, *J*=5,4 Гц, 1H), 3,90-3,74 (m, 2H), 3,56-3,45 (m, 2H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 1H), 1,94-1,77 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 1H).

Пример 88. 1-(4-(4-(((3S,4R)-3-Гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиридин-2-ил)пиперазин-2-он

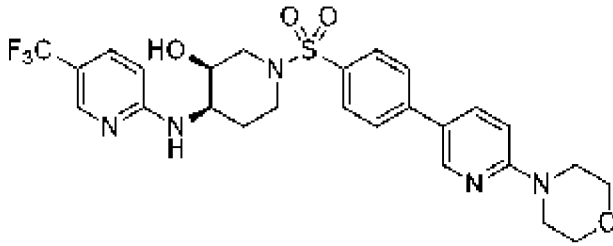


[0249] К (3S,4R)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-олу (50 мг, 0,11 ммоль) добавляли бис(пинаколато)дибор (32 мг, 0,12 ммоль), KOAc (33 мг, 0,33 ммоль), диоксан (1 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (2 мг, 0,0021 ммоль) во флаконе с крышкой с диафрагмой. Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. В смесь добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40 мг, 0,30 ммоль), трет-бутил-4-(4-бромпиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат (39 мг, 0,11 ммоль), диоксан (2 мл), воду (1 мл) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (9,0 мг, 0,011 ммоль). Смесь барботировали азотом в течение 5 минут. Флакон герметично закрывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов и, когда реакция подошла к завершению, охлаждали. Смесь очищали посредством хроматографии на геле из SiO<sub>2</sub> с получением трет-бутил-4-(4-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (34 мг, выход: 29,6%). MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S [M+Hoc]<sup>+</sup> 577,2, обнаруженное 577,2.

[0250] Во флакон, содержащий трет-бутил-4-(4-(4-(((3S,4R)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат (34 мг, 0,05 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч до тех пор, пока реакция не подходила к завершению. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой с

получением 1-(4-(4-(((3*S*,4*R*)-3-гидрокси-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-1-ил)сульфонил)фенил)пиридин-2-ил)пиперазин-2-она. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 577,2, обнаруженное 577,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,60 (d, *J*=4,0 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02-7,94 (m, 4H), 7,70-7,62 (m, 2H), 6,78 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 4,33 (dd, *J*=6,5, 4,8 Гц, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,95-3,87 (m, 2H), 3,77-3,68 (m, 4H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H).

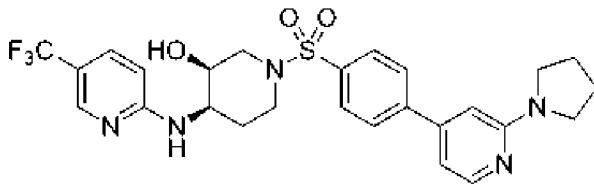
Пример 89. (3*S*,4*R*)-1-((4-(6-Морфолинопиридин-3-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0251] Во флакон, содержащий (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол (1 г, 2,09 ммоль) и (6-фторпиридин-3-ил)бороновую кислоту (360 мг, 2,56 ммоль) в H<sub>2</sub>O (3 мл) и диоксане (6 мл), добавляли карбонат калия (860 мг, 6,23 ммоль). Смесь дегазировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 10 мин и добавляли комплекс Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-дихлорметан (160 мг, 0,20 ммоль). Содержимое нагревали при 105°C в течение 2 ч, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением (3*S*,4*R*)-1-((4-(6-фторпиридин-3-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола.

[0252] Во флакон, содержащий (3*S*,4*R*)-1-((4-(6-фторпиридин-3-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол (75 мг, 0,15 ммоль) в NMP (0,5 мл), добавляли морфолин (66 мг, 0,75 ммоль). Содержимое нагревали до 130°C в течение 2 ч, а затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, затем посредством препаративной HPLC с получением (3*S*,4*R*)-1-((4-(6-морфолинопиридин-3-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 564,2, обнаруженное 564,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,49 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,15 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,00-7,92 (m, 1H), 7,88-7,81 (m, 4H), 7,54 (dd, *J*=9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,94 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 6,62 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 3,99 (bs, 1H), 3,92 (dd, *J*=10,5, 3,9 Гц, 1H), 3,81 (dd, *J*=4,8, 4,8 Гц, 4H), 3,67 (t, *J*=12,9 Гц, 2H), 3,57 (dd, *J*=4,8, 4,8 Гц, 4H), 2,76 (dd, *J*=12,4, 2,1 Гц, 1H), 2,64 (ddd, *J*=12,0, 12,0, 3,2 Гц, 1H), 2,00 (dddd, *J*=10,8, 10,8, 10,8, 4,0 Гц, 1H), 1,80 (dd, *J*=13,3, 4,1 Гц, 1H).

Пример 90. (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(Пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол



[0253] Во флакон с крышкой с диафрагмой, оснащенный якорем мешалки, добавляли (3*S*,4*R*)-1-((4-бромфенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол (0,50 г, 1,0 ммоль), (2-фторпиридин-4-ил)бороновую кислоту (0,15 г, 1,0 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,43 г, 3,1 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•DCM (0,085 г, 0,10 ммоль), затем 3,0 мл смеси диоксан:H<sub>2</sub>O 4:1. Реакционную смесь барботировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 20 мин, а затем нагревали до 100°C в течение 1 ч. По завершению реакцию смесь охлаждали, и содержание наносили на целит, и продукт выделяли с применением хроматографии на SiO<sub>2</sub> (гексаны/этилацетат) с получением (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 497,1, обнаруженное 497,0.

[0254] Во флакон с крышкой с диафрагмой, оснащенный якорем мешалки, добавляли (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ол (0,050 г, 0,10 ммоль), затем 1,5 мл NMP и пирролидин (0,072 г, 1,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 150°C и перемешивали в течение 16 ч. По завершению реакцию смесь охлаждали до к. т., гасили водой, экстрагировали с помощью EtOAc и очищали посредством HPLC с обращенной фазой с получением (3*S*,4*R*)-1-((4-(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)фенил)сульфонил)-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)пиперидин-3-ола. MS: (ES) *масса/заряд*, рассчитанное для C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 548,2, обнаруженное 548,0; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,20 (s, 1H), 8,16 (d, *J*=5,5 Гц, 1H), 8,02 (d, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,86 (d, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,58 (dd, *J*=9,0, 2,2 Гц, 1H), 7,10 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 6,95 (d, *J*=3,3 Гц, 1H), 6,82 (bs, 1H), 6,69 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 5,22 (bs, 1H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,58-3,45 (m, 6H), 2,72 (d, *J*=11,5 Гц, 1H), 2,60 (t, *J*=11,5 Гц, 1H), 2,03-1,94 (m, 4H), 1,87 (m, 1H), 1,66 (m, 1H).

#### Биологический пример 1. Анализ миграции

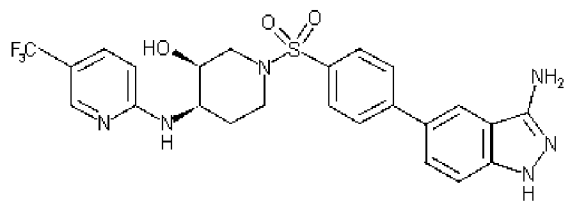
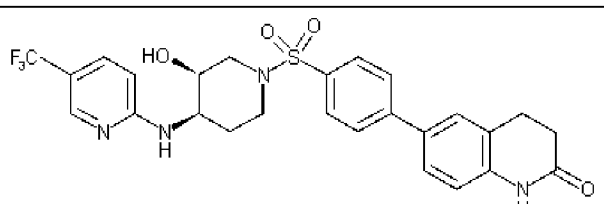
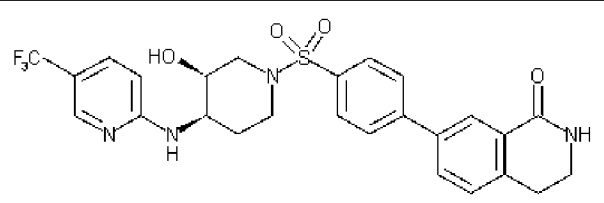
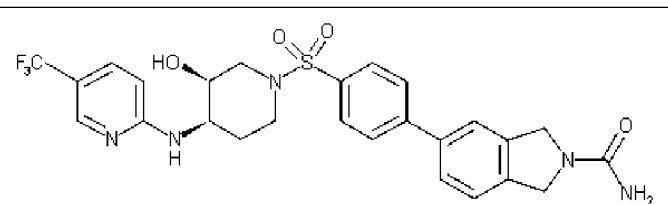
[0255] Анализ хемотаксиса может использоваться для определения эффективности потенциальных антагонистов рецепторов в отношении блокирования миграции, опосредованной хемокиновыми рецепторами, такими как CCR6. Данный анализ в обычном порядке проводят с применением микрокамерной системы ChemoTX® с использованием поликарбонатной мембраны с размером пор 5 мкм. Для такого анализа требуются клетки, экспрессирующие хемокиновые рецепторы. В данном случае применяли клетки Ва/F3 (Palacios et al., *Nature*, 309:126, 1984), трансфицированные геном CCR6 человека, находящимся под контролем промотора CMV. Для начала осуществления такого анализа hCCR6-трансфицированные клетки Ва/F3 сначала выращивали в течение 24 ч в среде, дополненной бутиратом натрия, который увеличивает транскрипцию CCR6 посредством промотора CMV. Полученные клетки Ва/F3 собирали путем центрифугирования при 400 x g при комнатной температуре, затем суспендировали в

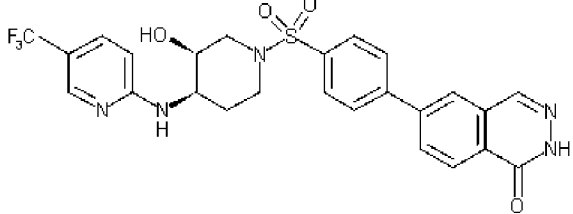
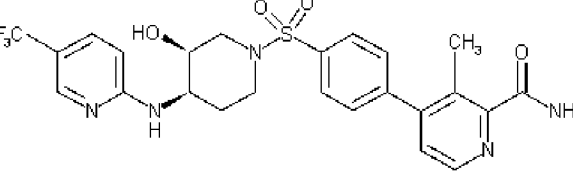
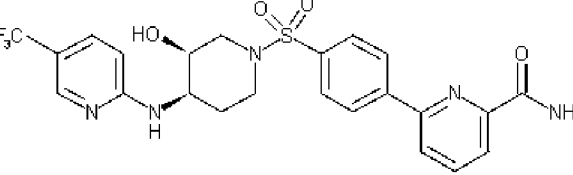
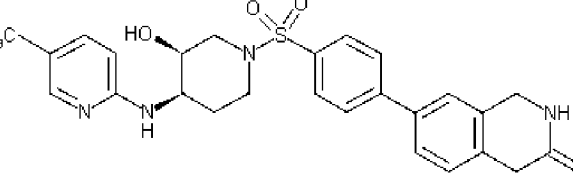
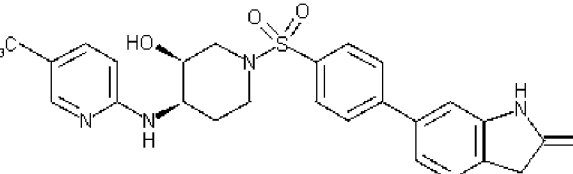
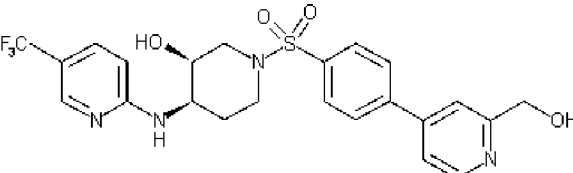
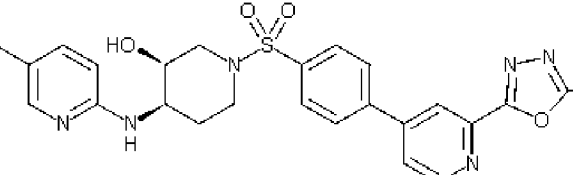


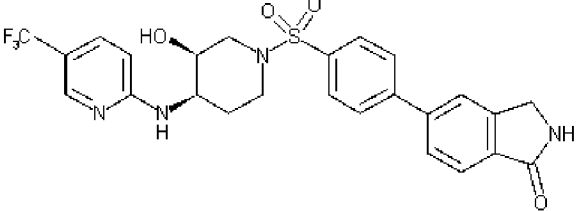
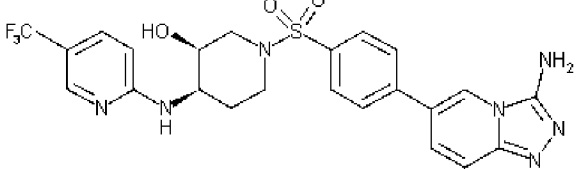
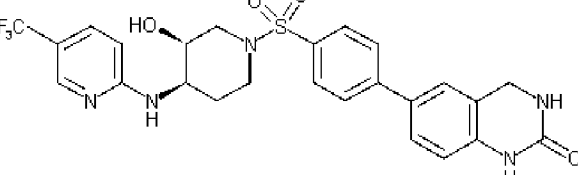
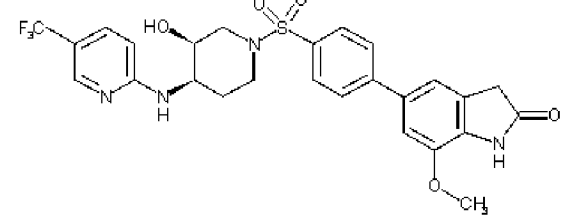
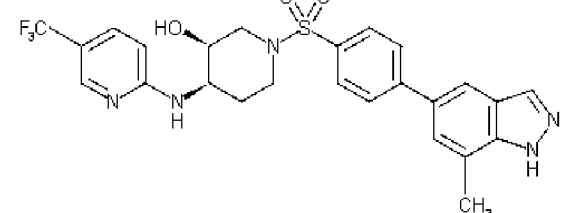
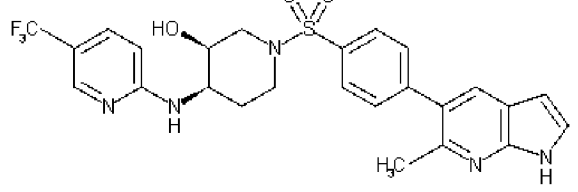
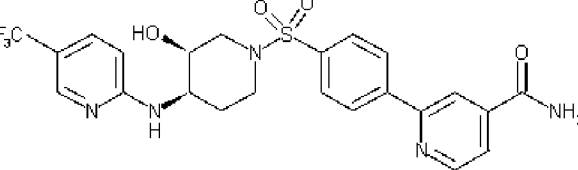
количестве 4 миллиона/мл в сыворотке крови человека. Соединение, подвергаемое тестированию, серийно разбавляли, начиная с максимальной конечной концентрации 10 мкМ (или эквивалентного объема его растворителя (DMSO)), а затем добавляли в смесь клеток и сыворотки крови. Отдельно рекомбинантный CCL20 человека (MIP-3 $\alpha$ /LARC) в его EC<sub>50</sub>-концентрации (10 нМ) помещали в нижние лунки планшета ChemoTX®. 5-мкм (размер пор) поликарбонатную мембрану помещали на планшет и 20 мкл смеси клеток и соединения переносили на мембрану над каждой лункой. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 45 минут, после чего поликарбонатные мембраны убирали и в нижние лунки добавляли по 5 мкл интеркалирующего в ДНК красителя CyQUANT (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния). Количество флуоресценции, соответствующее числу мигрировавших клеток, измеряли с применением считывающего устройства для планшетов Spectrafluor Plus (TECAN, Сан-Хосе, Калифорния).

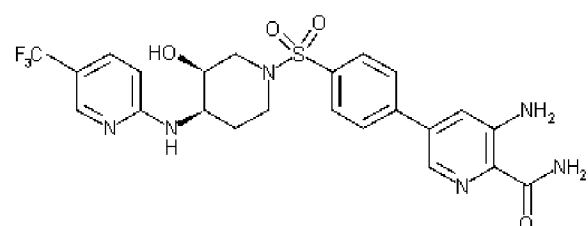
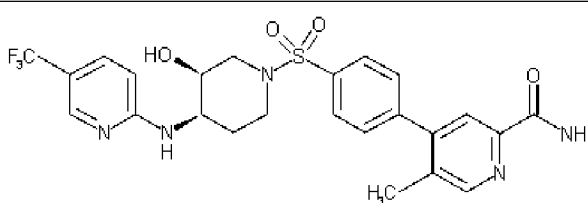
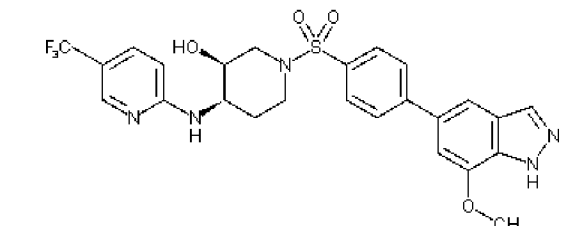
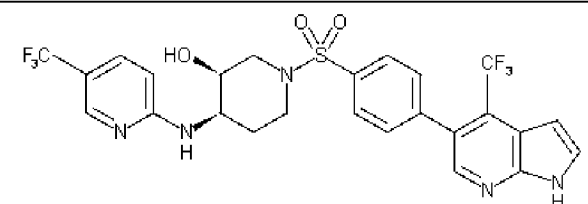
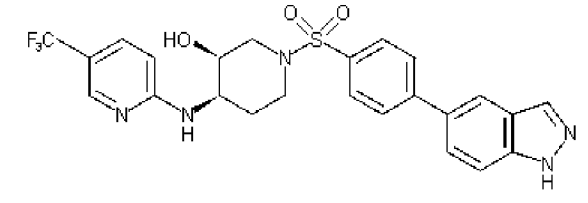
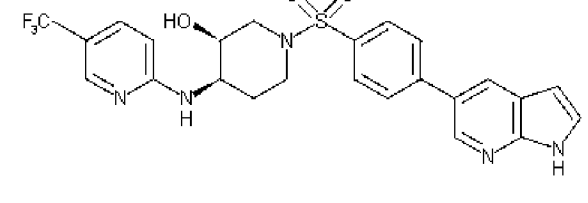
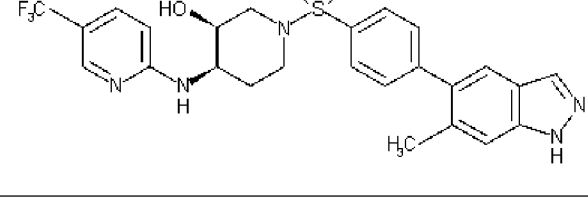
Соединения в таблицах 1-3, характеризующиеся значением IC<sub>50</sub> в анализе миграции, составляющим менее 1 нМ помечены (+++); 1-10 нМ - помечены (++) и равным или меньшим 1000 нМ, но большим 10 нМ - помечены (+).

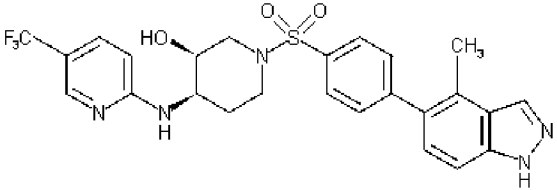
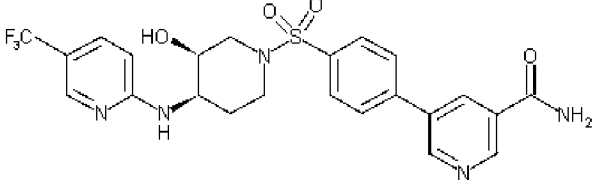
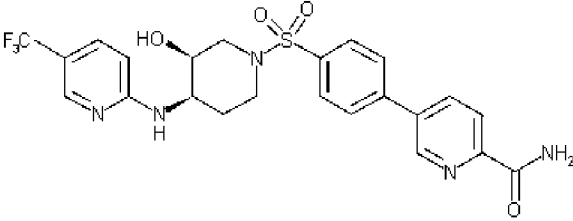
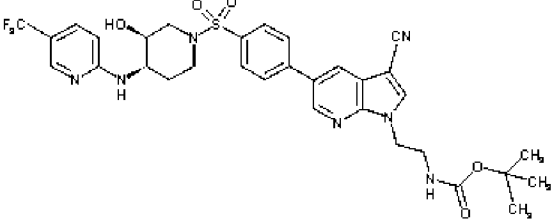
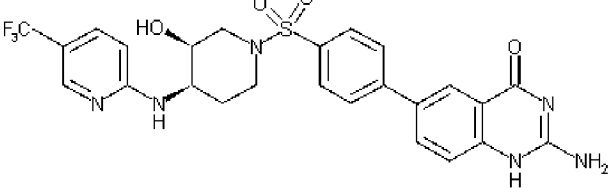
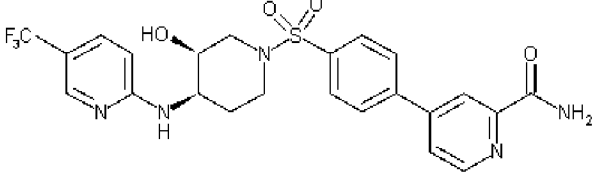
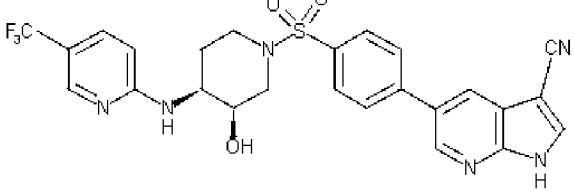
ТАБЛИЦА 1

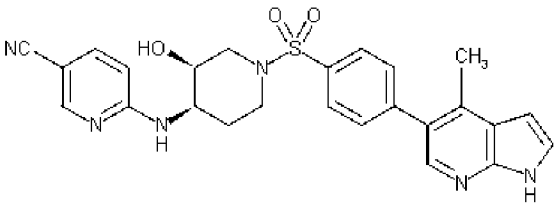
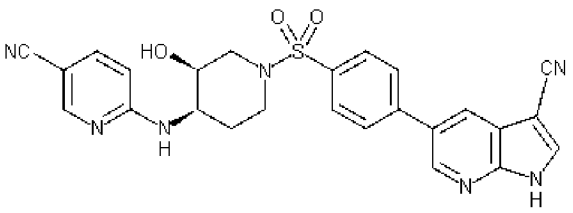
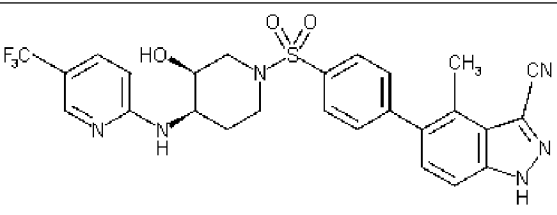
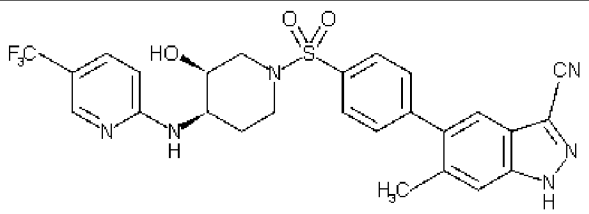
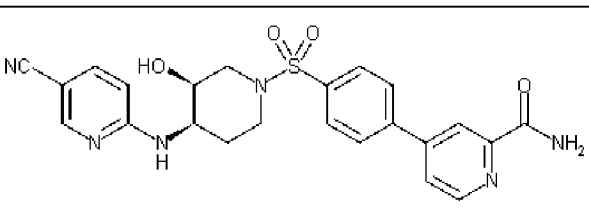
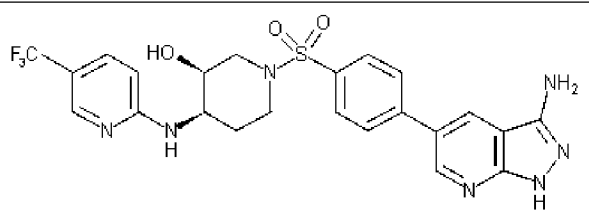
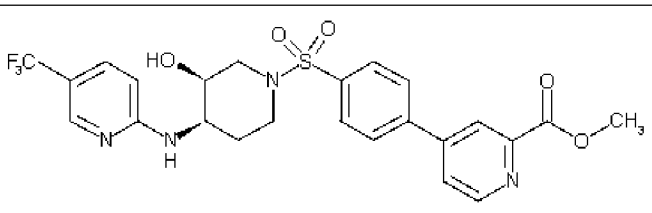
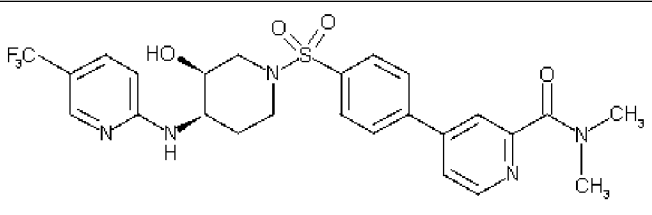
Соединение	Структура	Масса/заряд	Эффективность
1		533,2	+++
2		547,2	+++
3		547,2	+++
4		562,2	+++

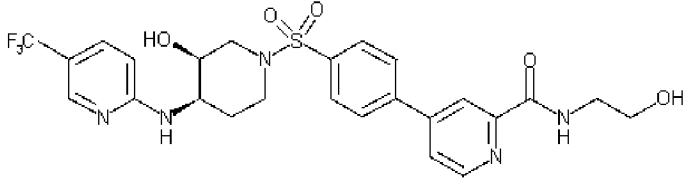
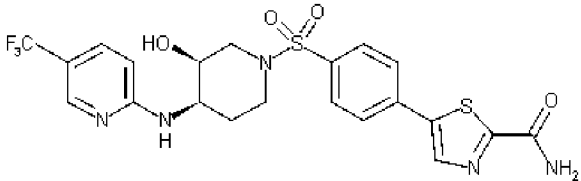
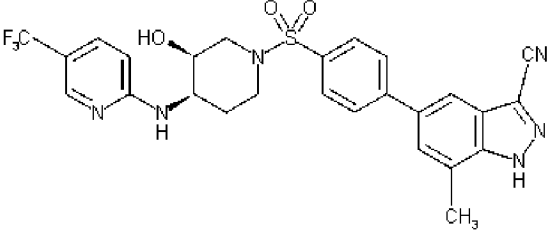
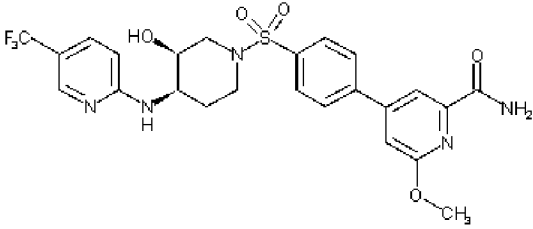
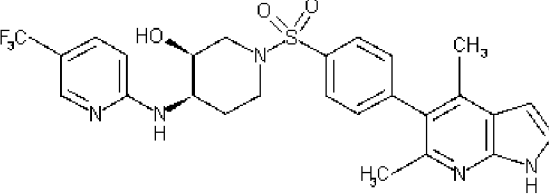
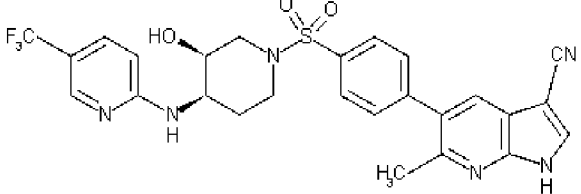
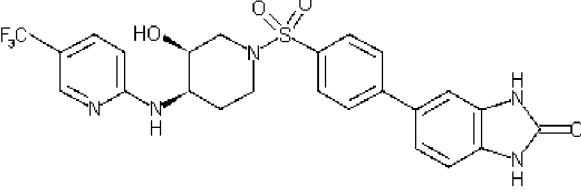
5		546,2	+++
6		536,1	+++
7		522,2	+++
8		547,2	+++
9		533,1	+++
10		509,1	++
11		561,2	+++

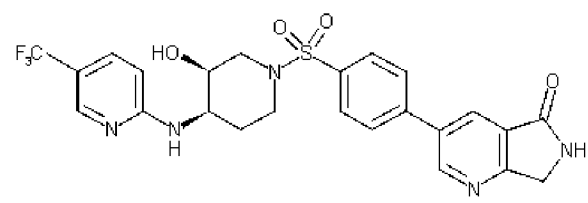
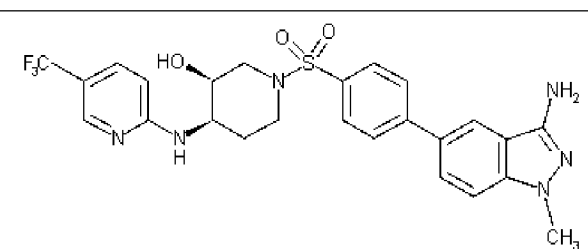
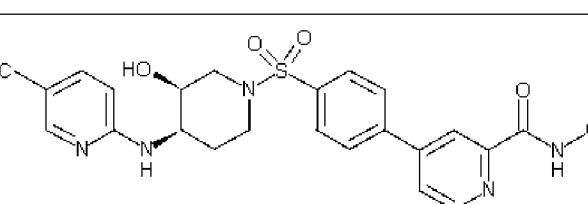
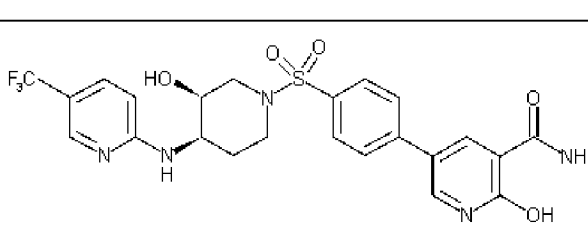
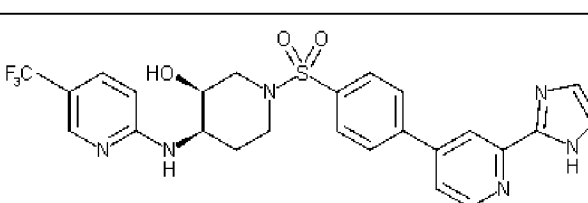
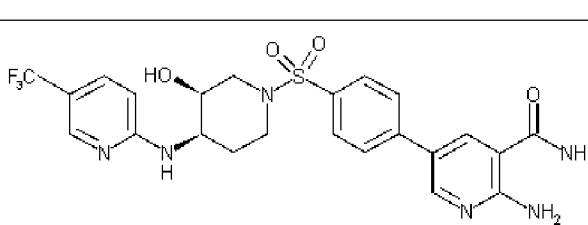
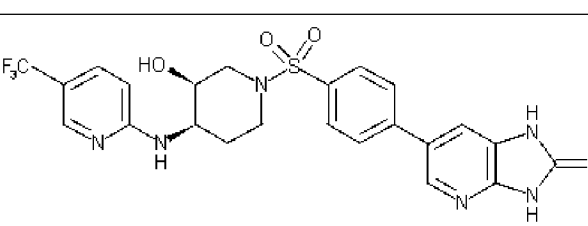
12		533,1	+++
13		534,1	+++
14		548,2	+++
15		563,2	+++
16		532,2	+++
17		532,0	++
18		522,2	++

19		537,2	++
20		536,1	+++
21		548,1	+++
22		586,0	+++
23		517,9	+++
24		517,9	+++
25		531,9	++

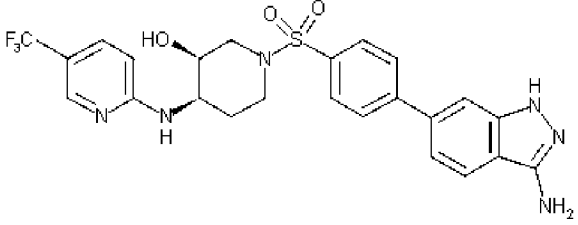
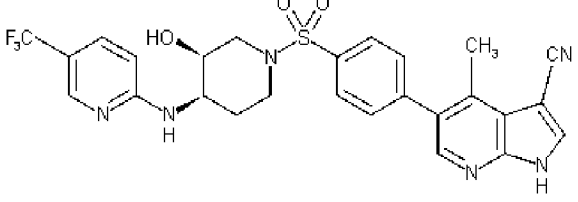
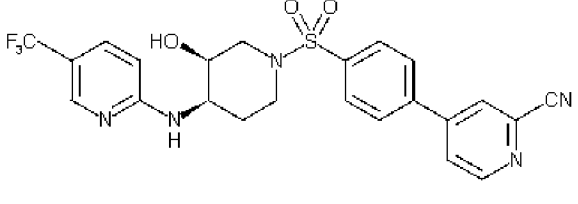
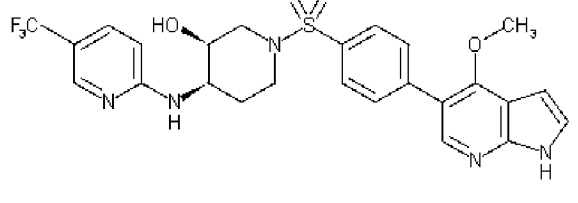
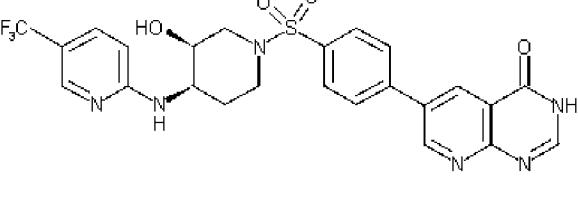
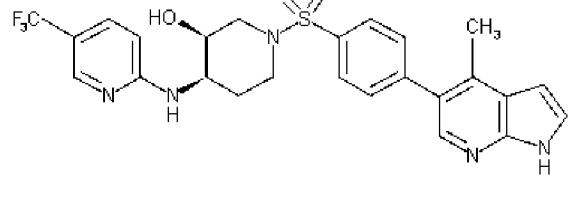
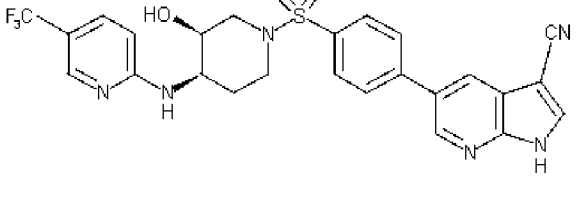
26		531,9	+++
27		521,9	++
28		521,9	+++
29		685,9	+++
30		561,3	+++
31		522,3	+++
32		543,3	++

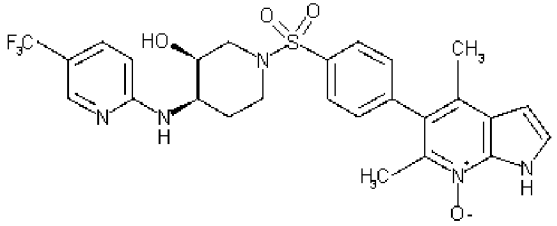
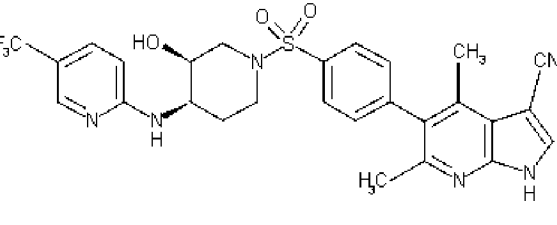
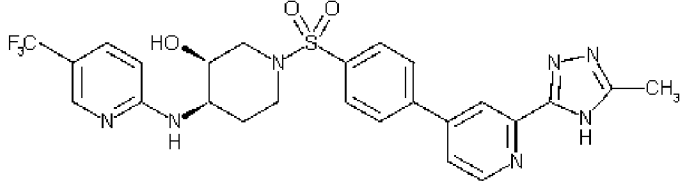
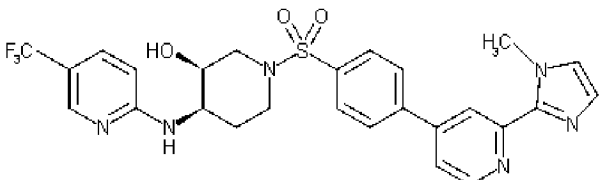
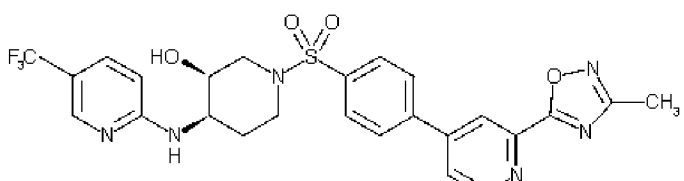
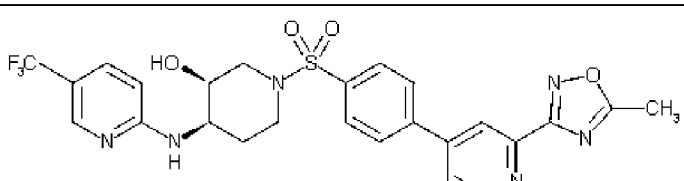
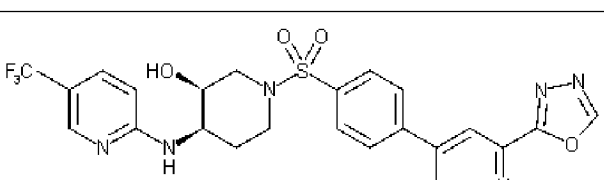
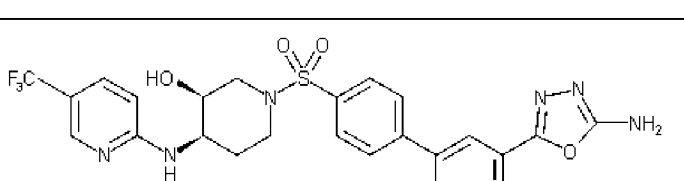
33		489,2	+++
34		500,1	+++
35		557,1	+++
36		557,1	+++
37		479,0	+++
38		534,2	+++
39		537,2	+++
40		550,1	++

41		566,2	+++
42		528,1	+++
43		557,1	+++
44		552,2	+++
45		546,2	+++
46		557,2	+++
47		534,2	+++

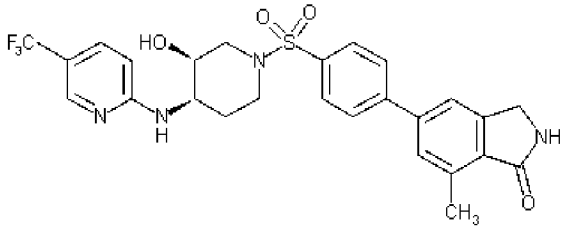
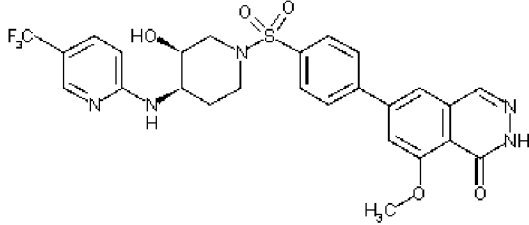
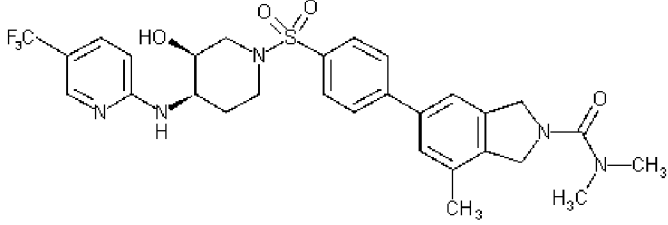
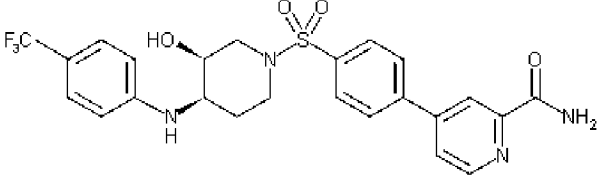
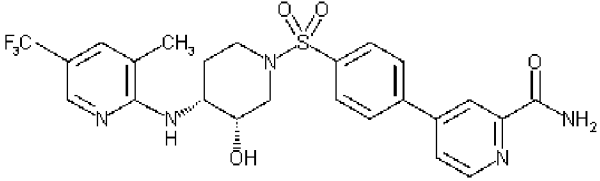
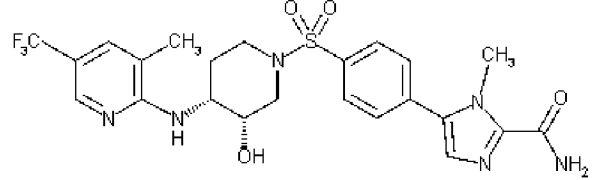
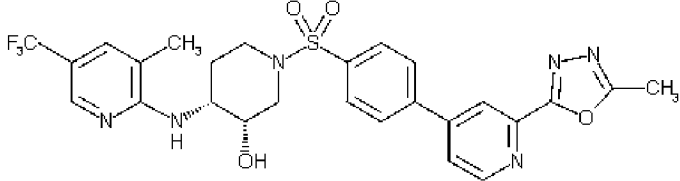
48		534,2	+++
49		547,2	+++
50		536,1	+++
51		538,0	+++
52		545,1	+++
53		537,2	+++
54		535,2	+++

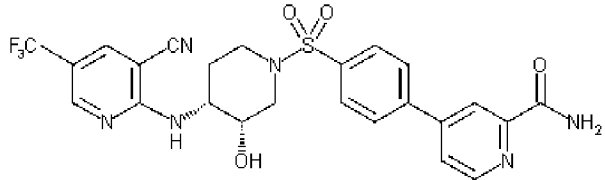
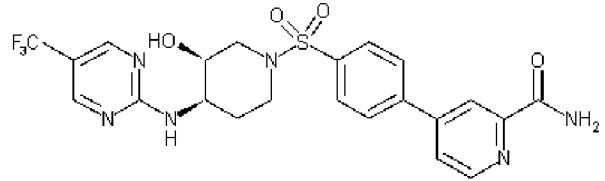
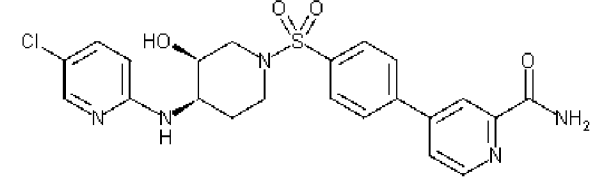
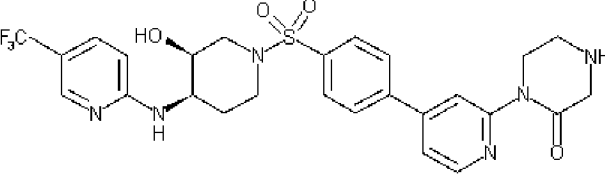
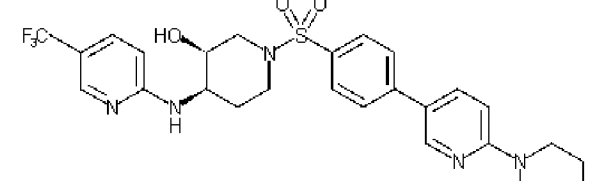
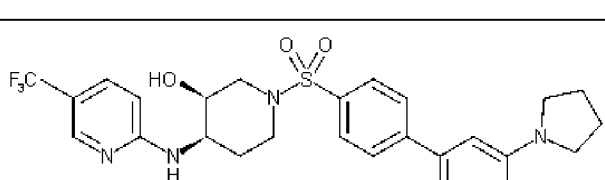
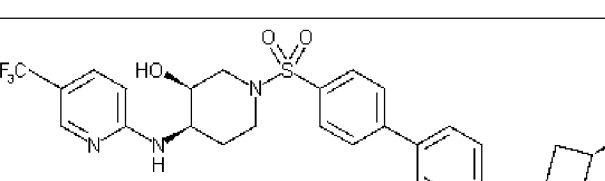


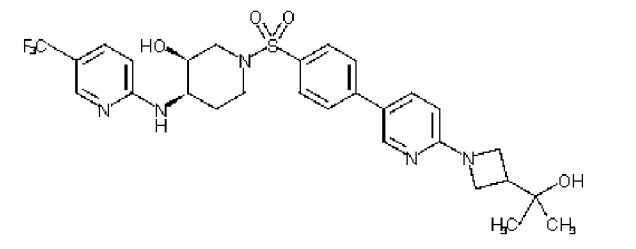
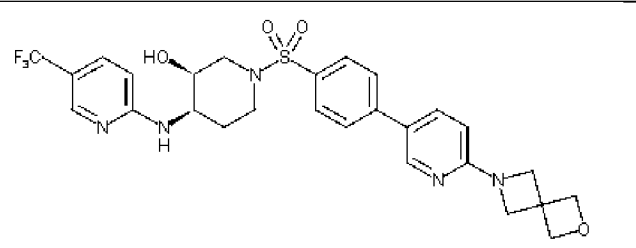
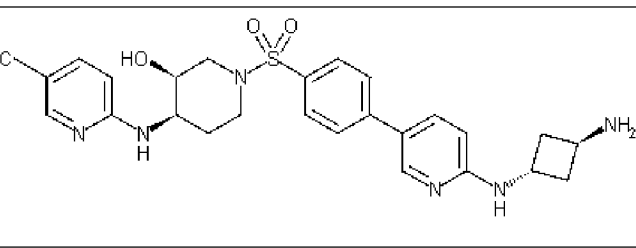
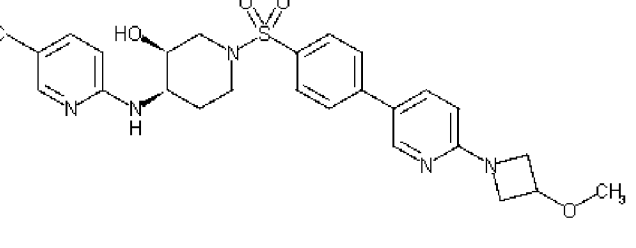
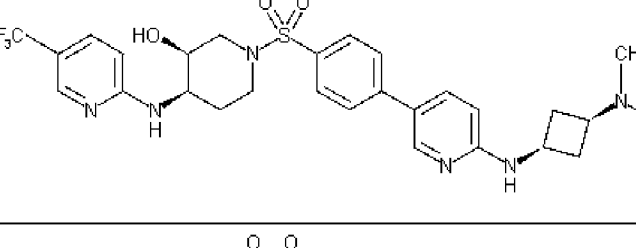
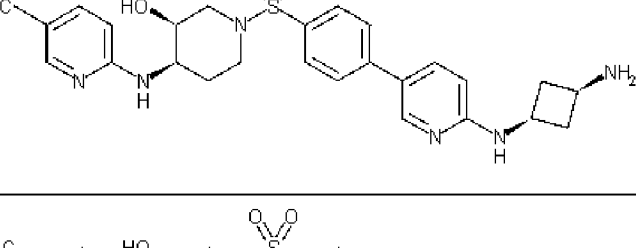
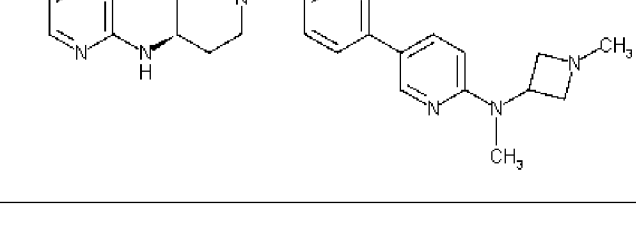
55		533,1	+++
56		557,1	+++
57		504,0	+++
58		548,1	+++
59		547,2	+++
60		532,3	+++
61		543,3	+++

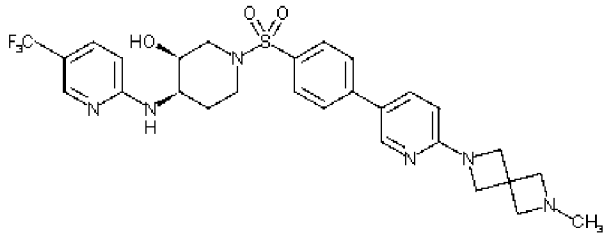
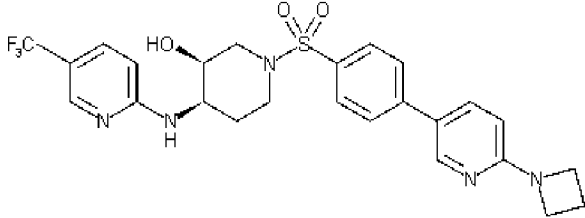
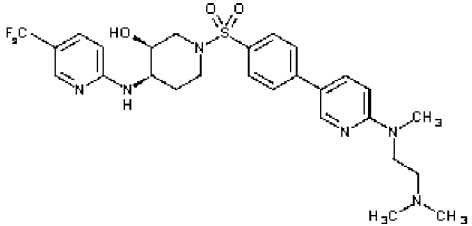
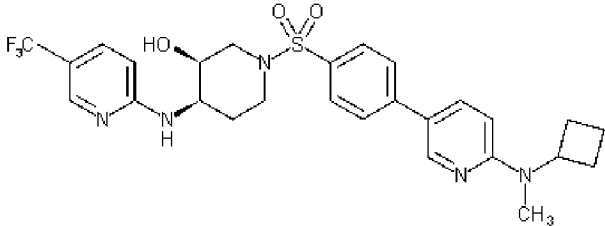
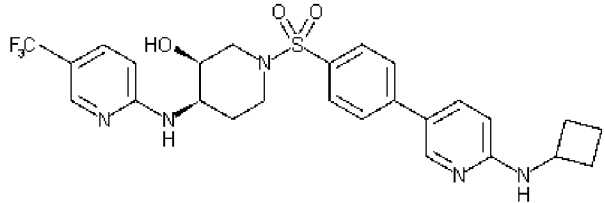
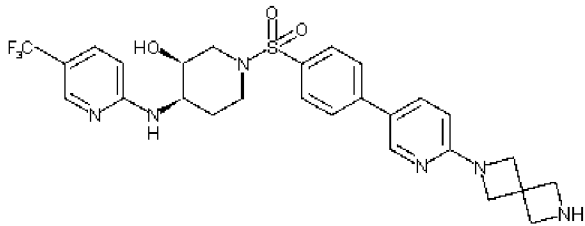
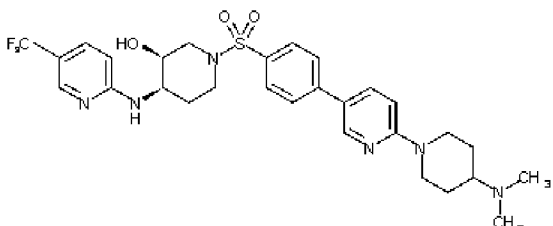
62		562,2	+++
63		571,2	+++
64		560,1	++
65		559,2	+
66		561,2	++
67		561,2	+++
68		547,2	+++
69		562,0	+++

70		560,1	+++
71		525,2	+++
72		525,2	++
73		511,0	++
74		538,2	++
75		532,2	+++
76		563,1	++
77		561,2	+++

78		547,2	+++
79		576,2	+++
80		604,2	+++
81		521,1	+++
82		536,1	+++
83		539,1	+++
84		575,1	+++

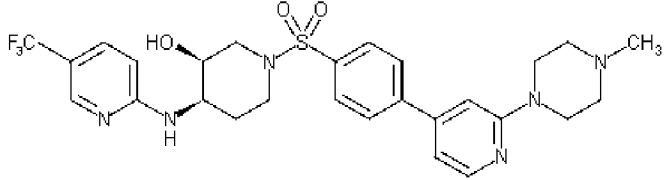
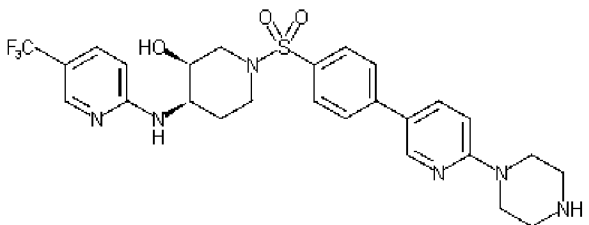
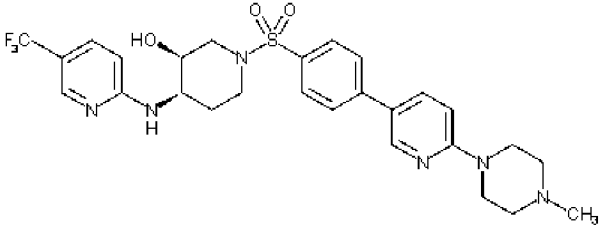
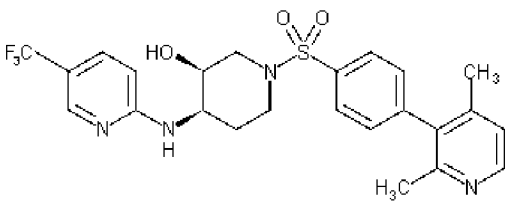
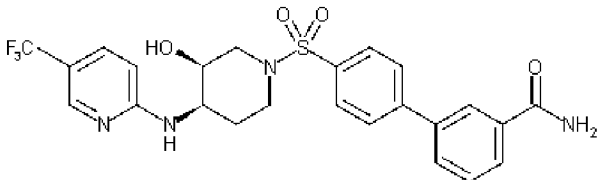
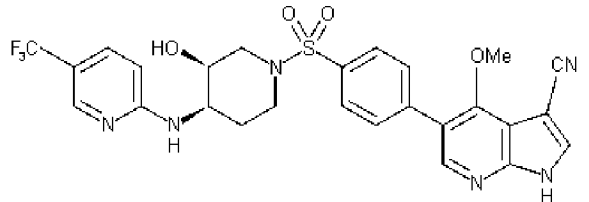
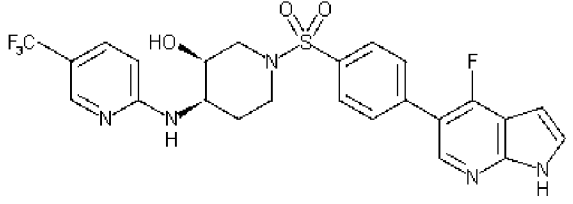
85		547,0	+
86		523,0	+
87		490,0	+++
88		577,2	++
89		564,2	+++
90		548,0	+++
91		591,2	++

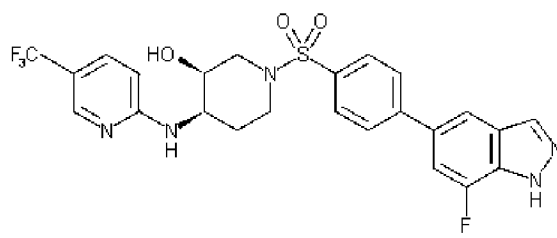
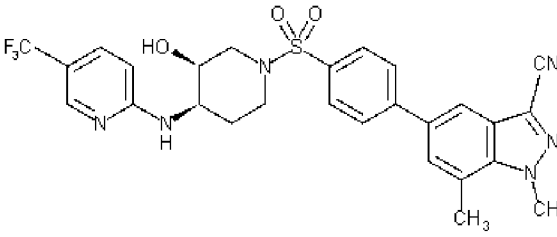
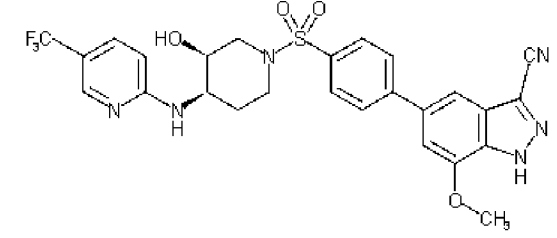
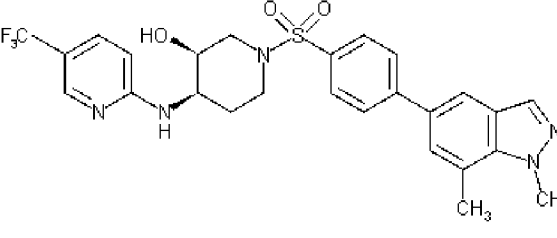
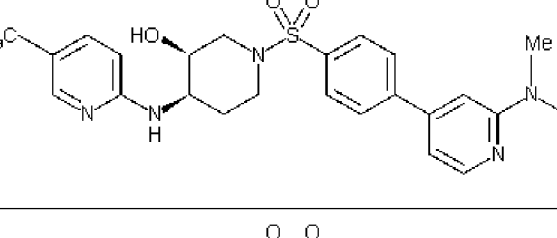
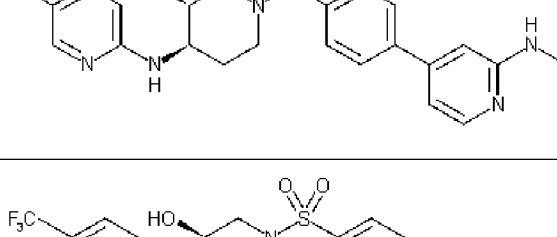
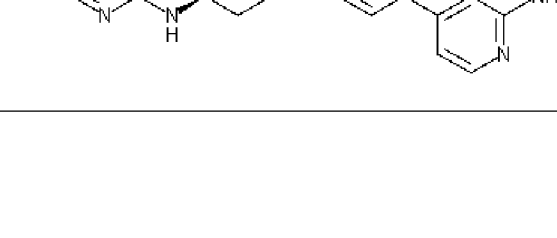
92		592,2	+++
93		576,2	+++
94		563,2	+++
95		564,1	++
96		591,2	+++
97		563,1	+++
98		577,2	++

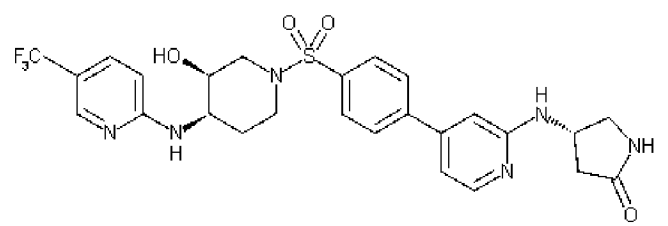
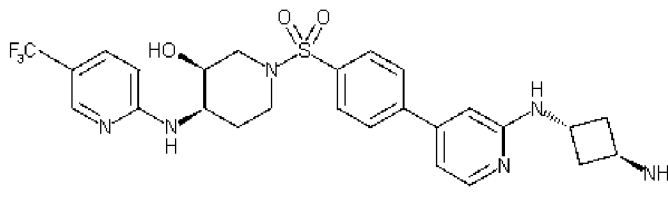
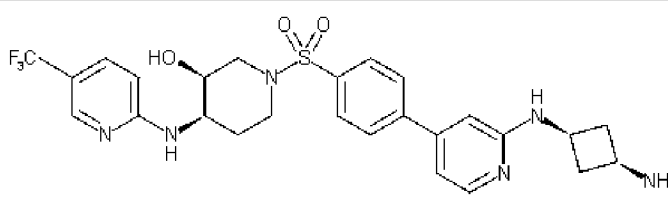
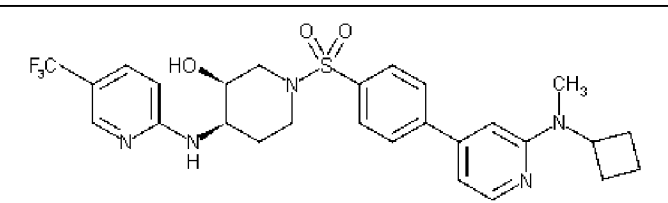
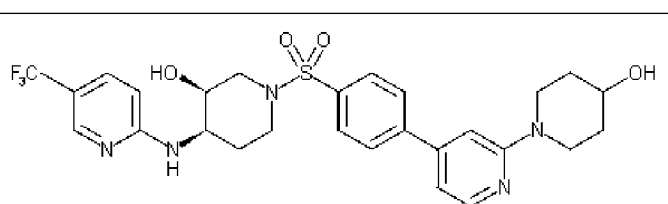
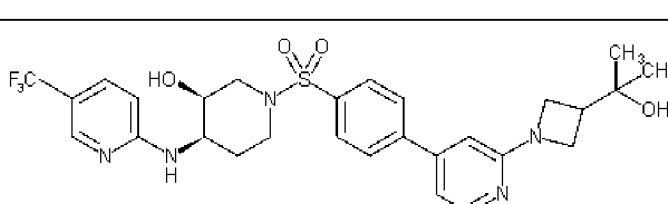
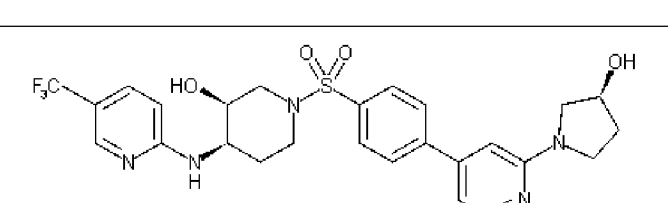
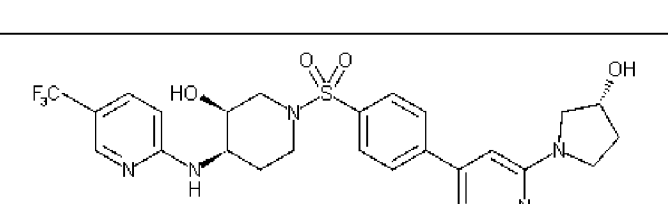
99		589,2	+++
100		534,2	+++
101		579,2	+
102		562,2	++
103		548,2	++
104		575,2	+++
105		605,3	++

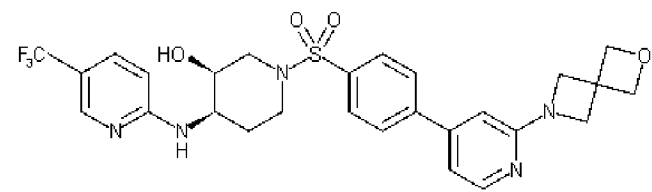
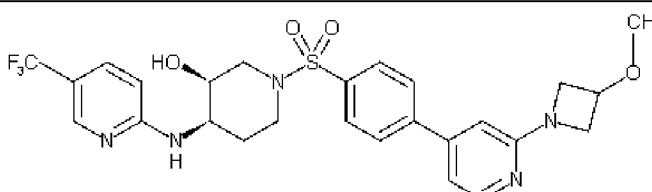
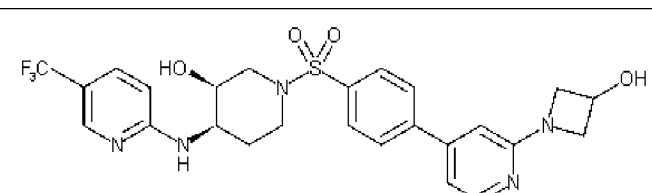
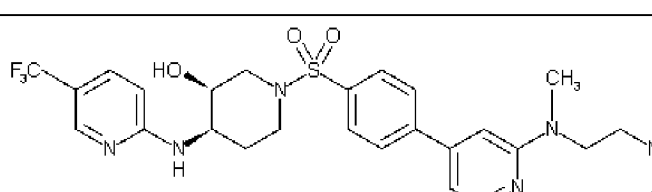
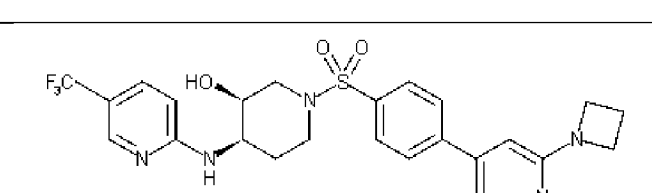
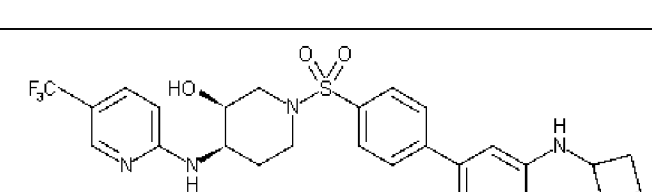
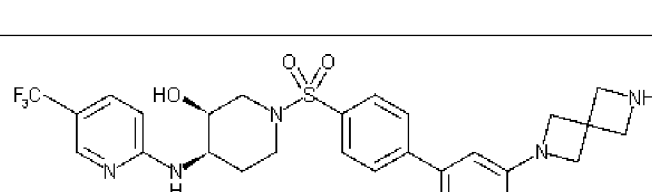
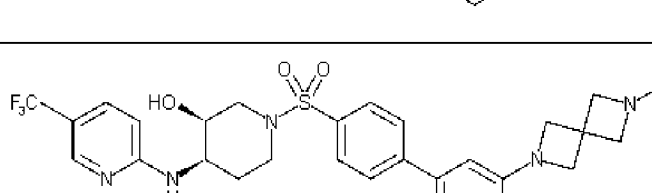
106		577,2	+++
107		577,2	++
108		577,1	+++
109		562,2	++
110		494,1	+++
111		522,2	+++
112		522,1	+++

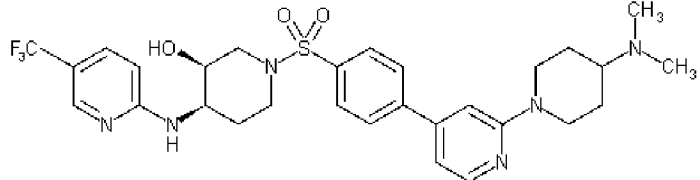
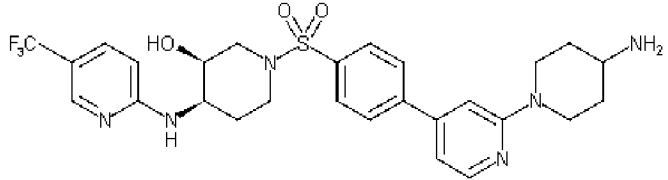
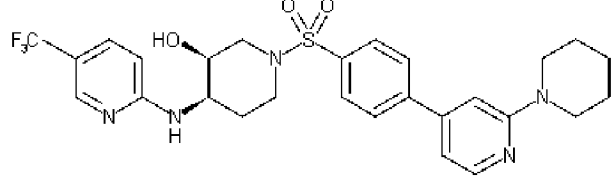
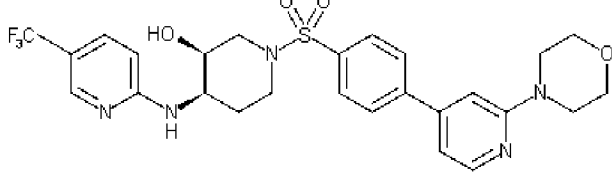
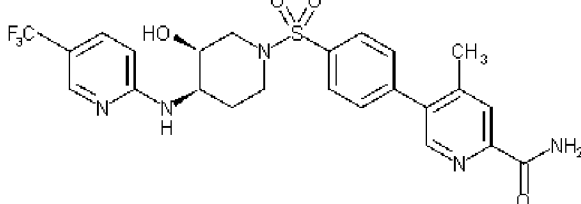
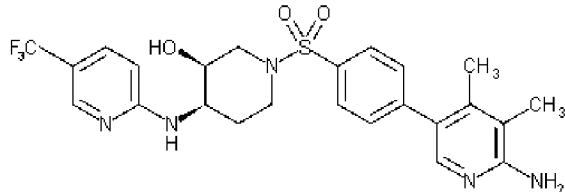
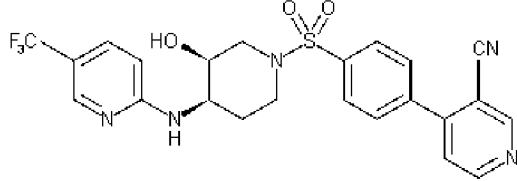
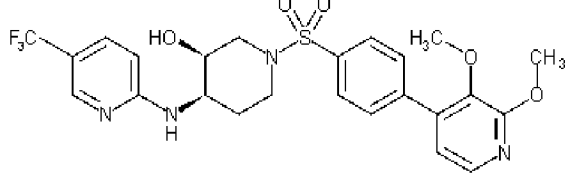


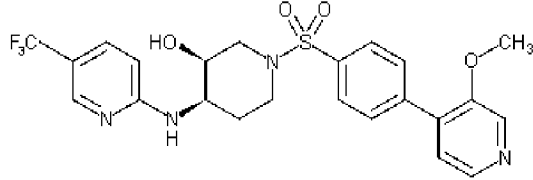
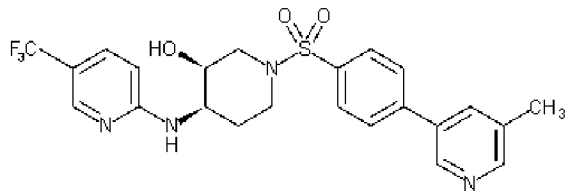
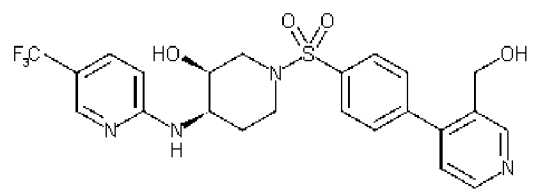
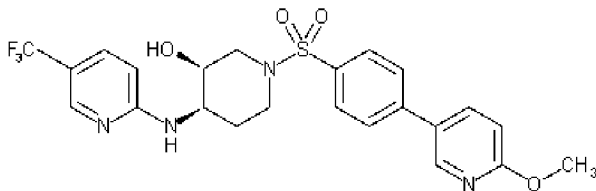
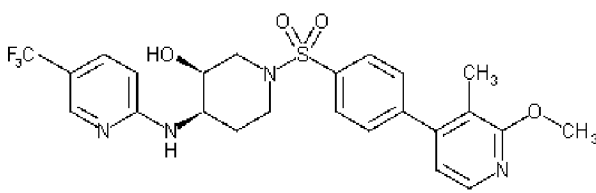
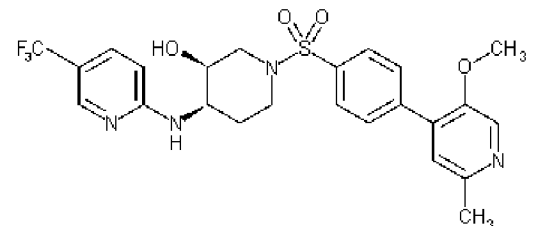
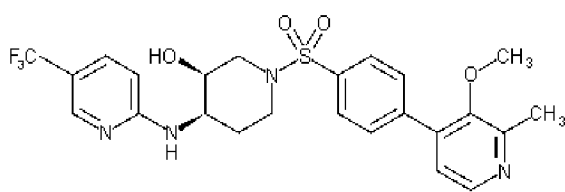
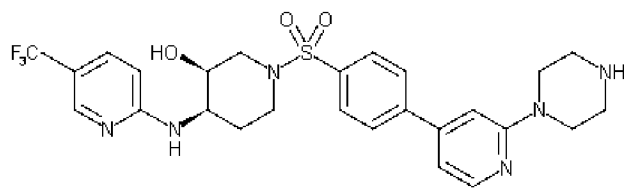
113		577,2	+
114		563,2	++
115		577,2	+++
116		507,1	+++
117		521,1	+++
118		573,2	+++
119		536,1	+++

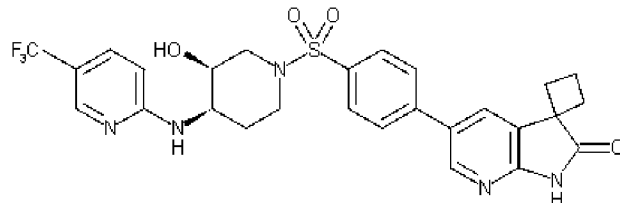
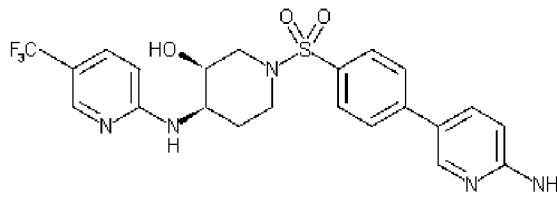
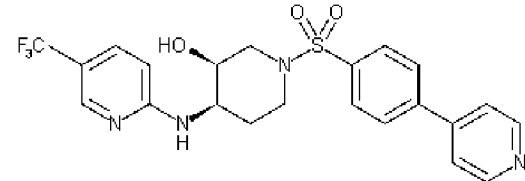
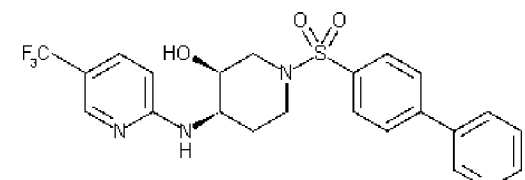
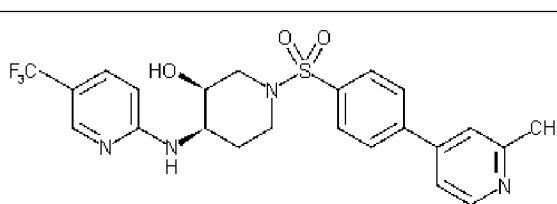
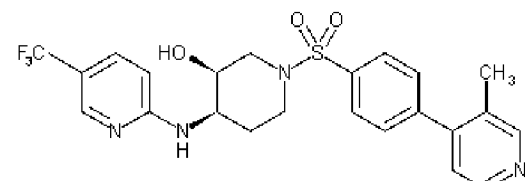
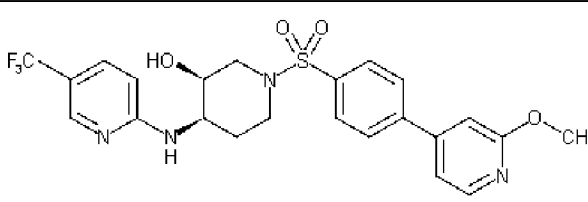
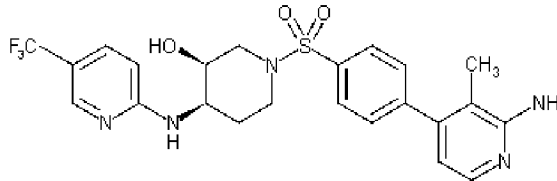
120		536,1	+++
121		571,2	+++
122		573,2	+++
123		546,1	+++
124		522,0	++
125		508,1	++
126		494,1	++

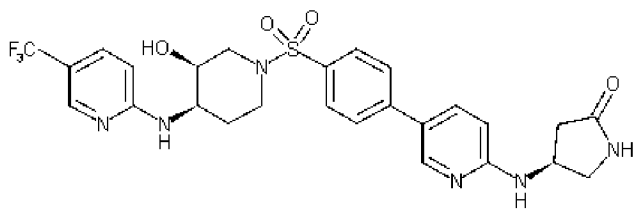
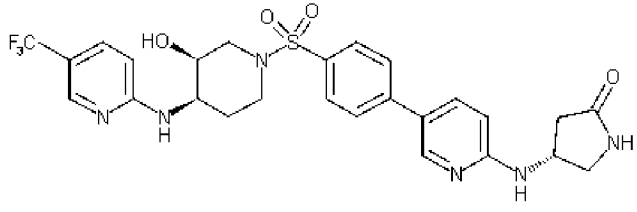
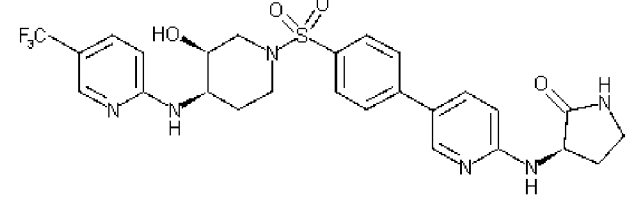
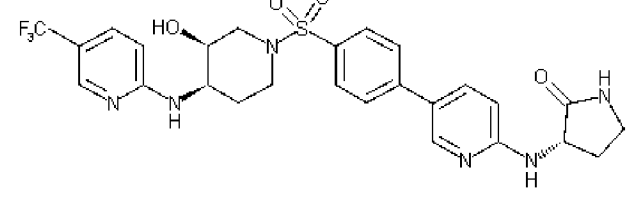
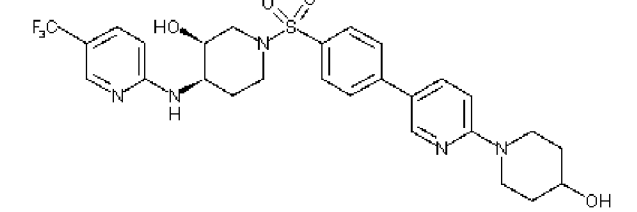
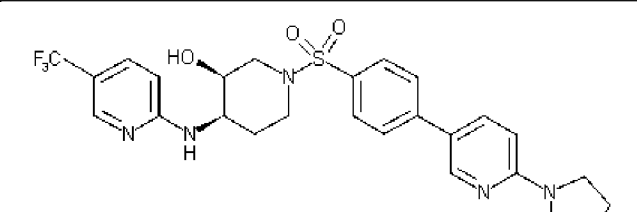
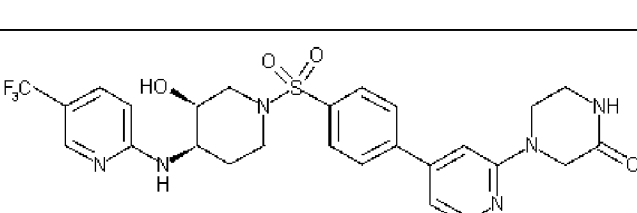
127		577,2	++
128		563,2	+++
129		563,1	+++
130		562,1	+++
131		578,1	+++
132		592,1	+++
133		564,0	+++
134		564,0	+++

135		576,2	+++
136		564,2	++
137		550,1	+++
138		579,1	+++
139		534,0	+++
140		548,1	+++
141		575,1	++
142		589,1	++

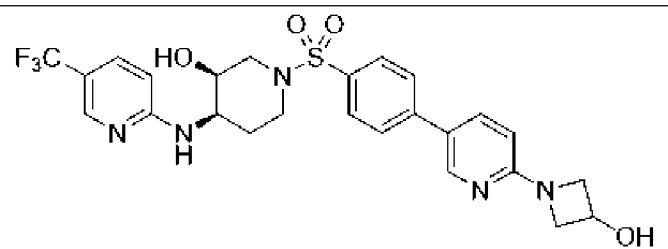
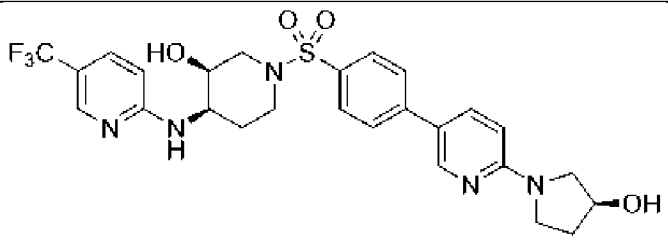
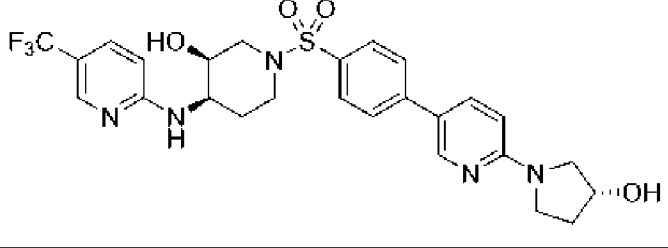
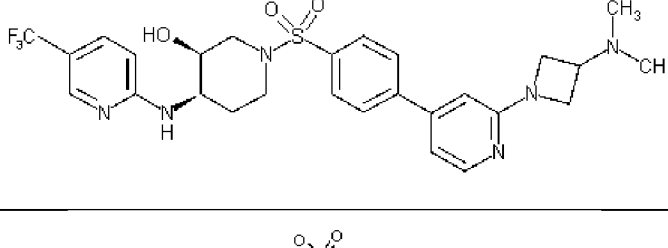
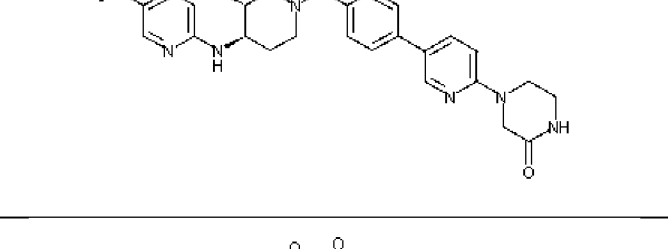
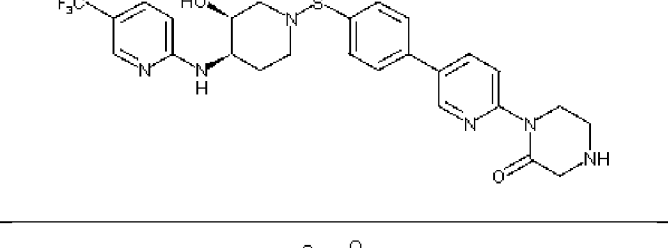
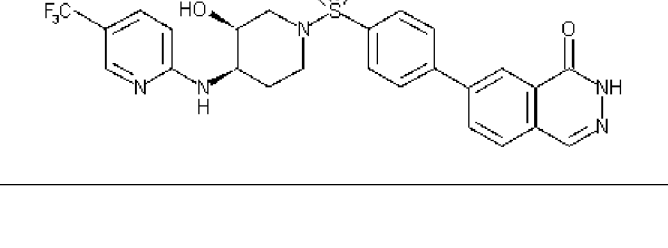
143		605,2	++
144		577,2	+++
145		562,0	+++
146		564,0	+++
147		536,1	+++
148		522,0	+++
149		504,1	++
150		539,0	+++

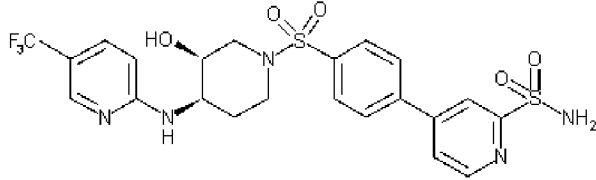
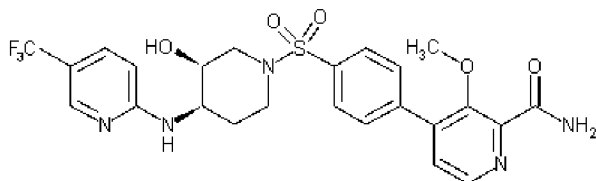
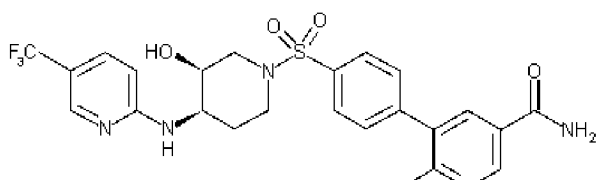
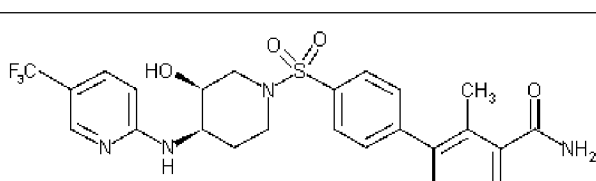
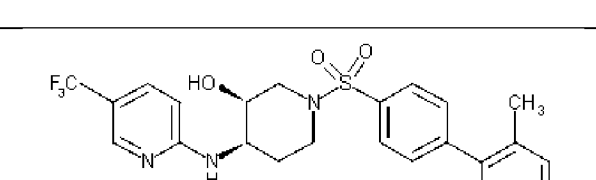
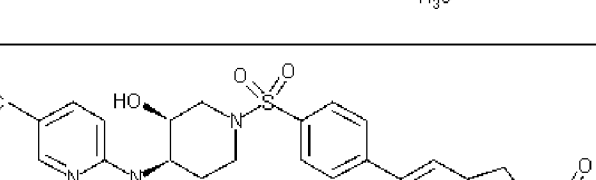
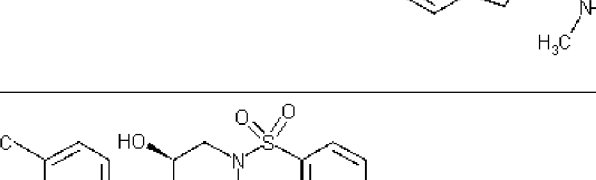
151		509,0	++
152		493,1	+++
153		509,1	++
154		509,1	++
155		523,1	+++
156		523,0	+++
157		523,0	+++
158		563,0	++

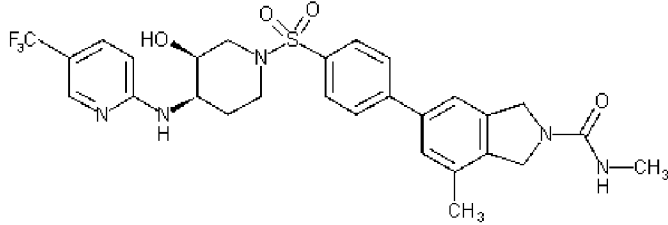
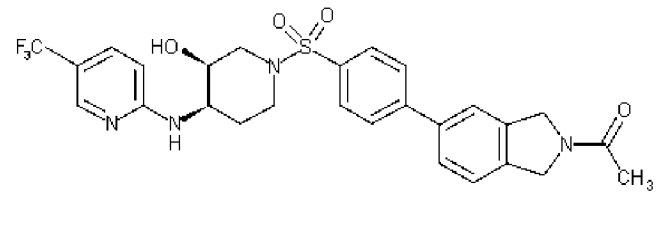
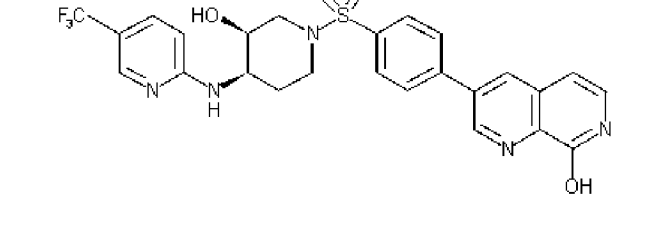
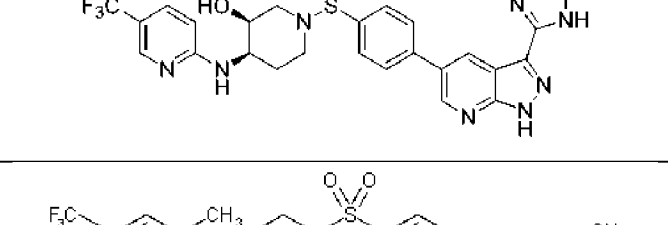
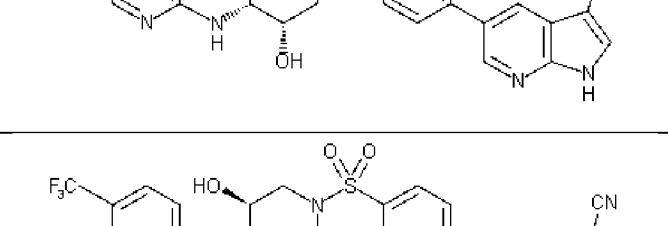
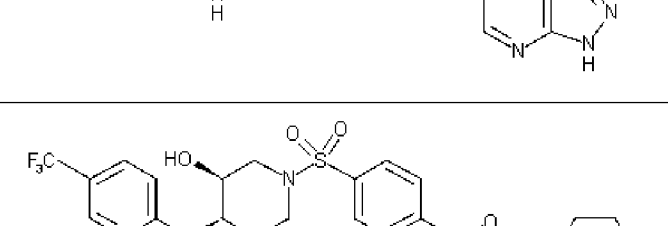

159		574,1	+++
160		494,1	+++
161		479,0	+++
162		479,0	+++
163		493,1	+++
164		493,0	+++
165		509,1	++
166		508,0	+++

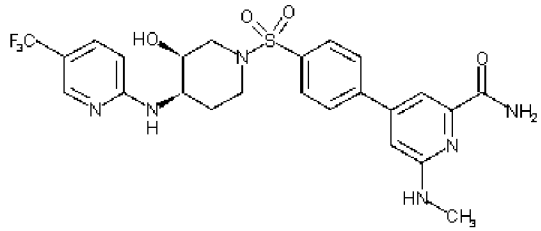
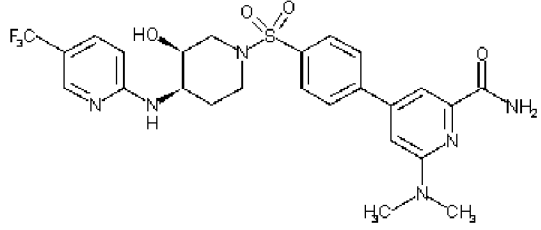
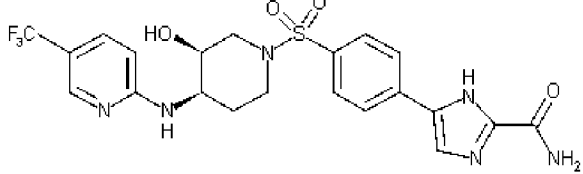
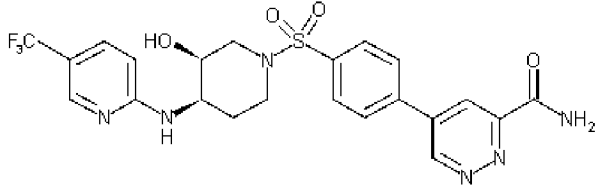
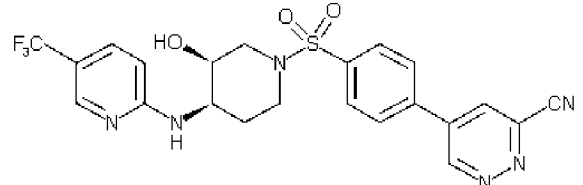
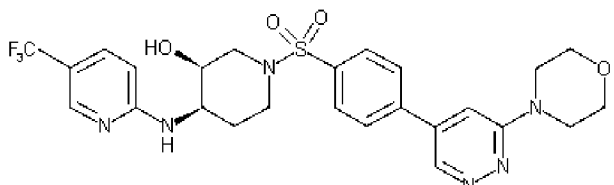
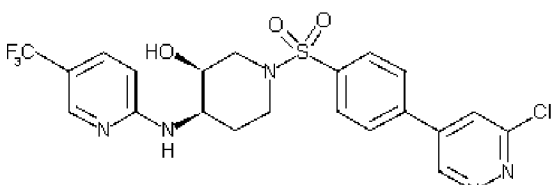
167		577,2	+++
168		577,2	+++
169		577,2	+++
170		577,2	+++
171		578,3	+++
172		548,2	+++
173		577,2	+++

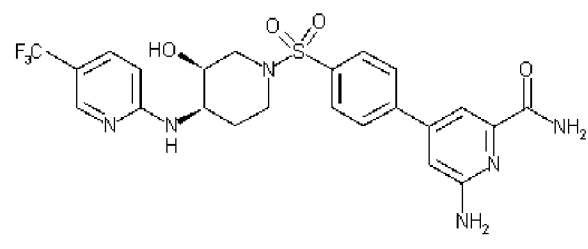
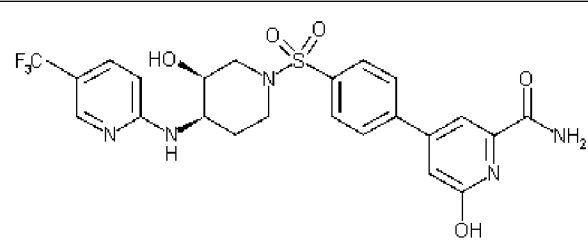
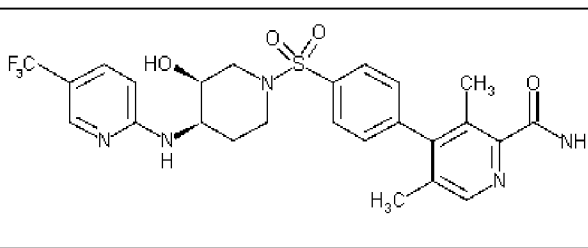
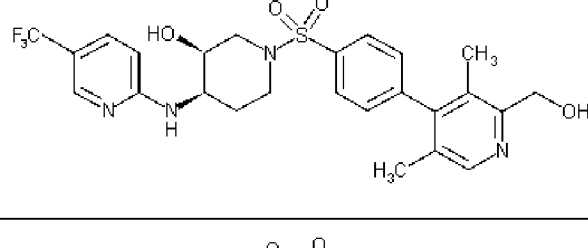
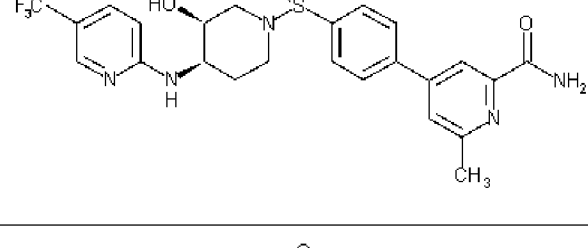
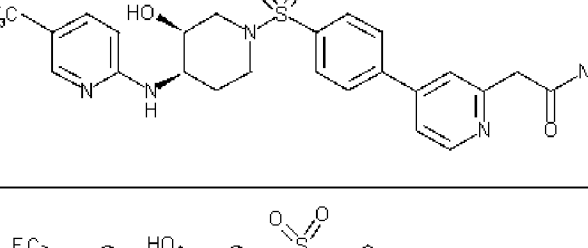
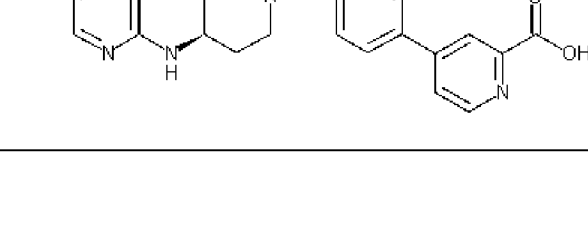


174		550,2	+++
175		564,1	+++
176		564,2	+++
177		577,2	++
178		577,2	+++
179		577,2	+++
180		546,1	+++

181		558,0	+++
182		552,1	+++
183		536,1	+++
184		536,1	+++
185		507,1	+++
186		590,2	+++
187		576,2	+++

188		590,2	+++
189		508,1	++
190		546,0	+++
191		585,0	+++
192		557,1	+++
193		544,0	+++
194		555,2	+

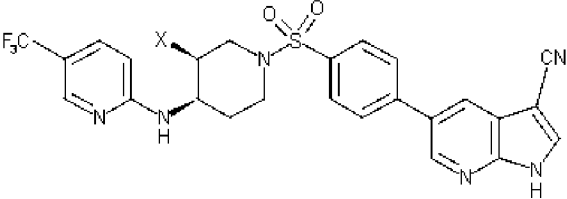
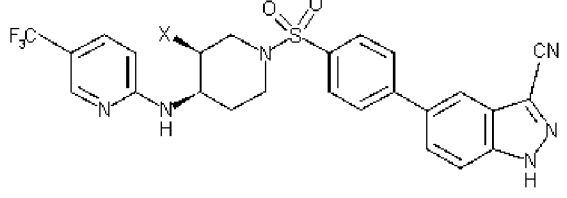
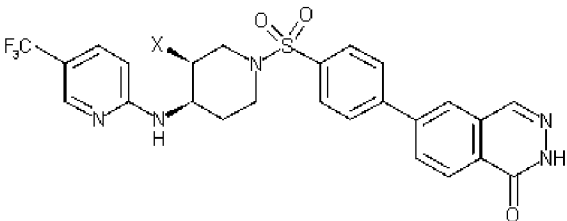
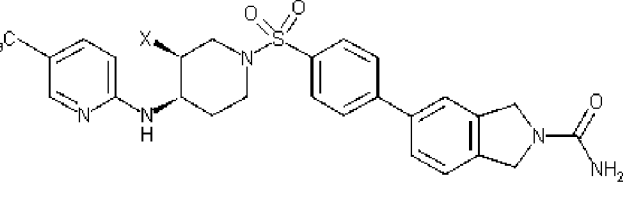
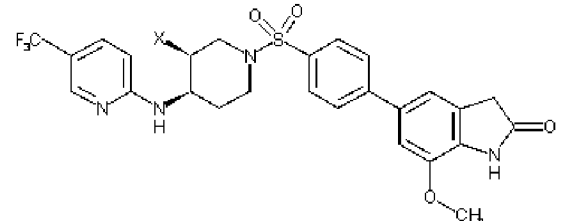
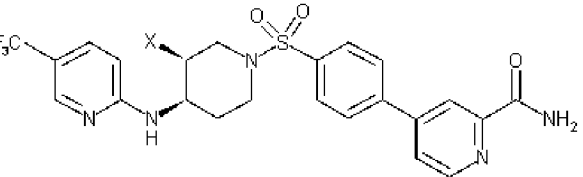
195		555,1	+++
196		565,2	+++
197		511,1	++
198		523,1	+++
199		505,1	++
200		565,0	+++
201		514,0	+++

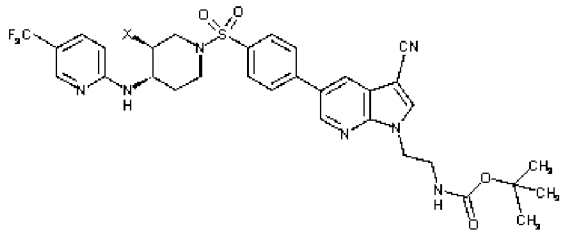
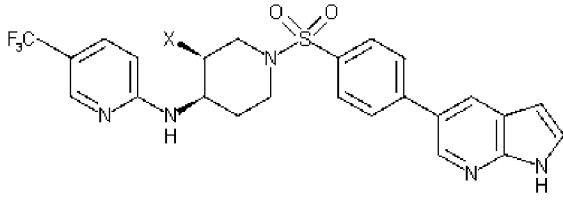
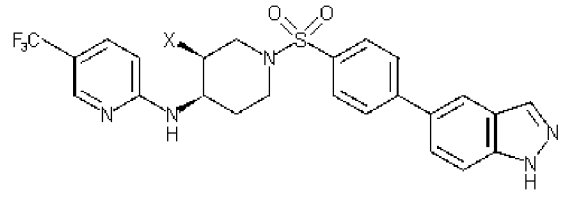
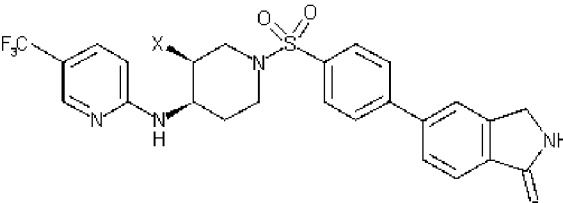
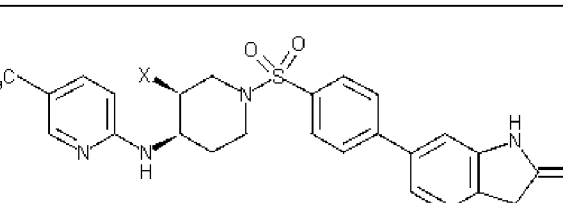
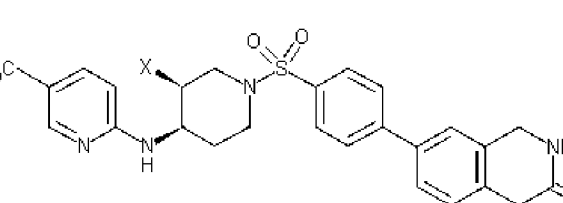
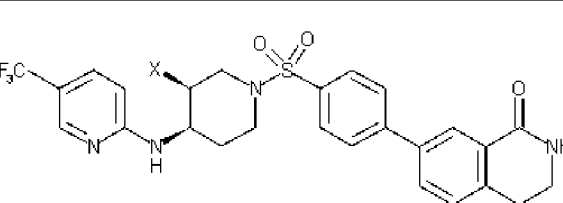
202		537,0	+++
203		538,0	+++
204		550,2	+++
205		537,2	++
206		536,1	+++
207		536,1	++
208		523,1	+

209		551,8	+++
210		604,3	+++
211		543,3	+++
212		560,4	+++
213		575,3	+++
214		591,2	+++
215		559,2	++

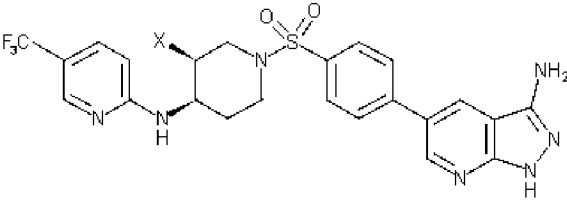
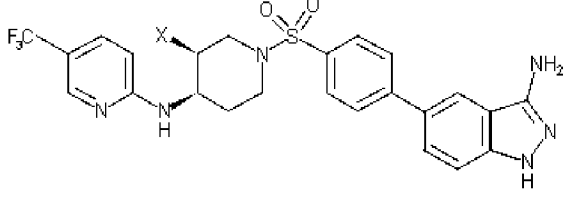
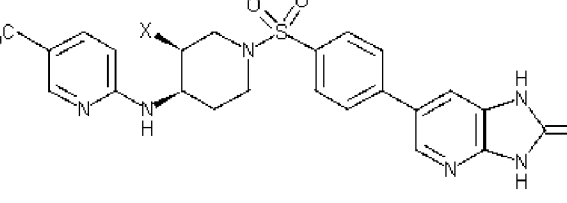
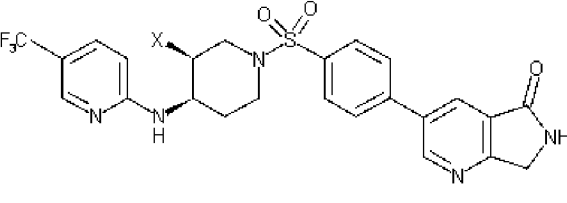
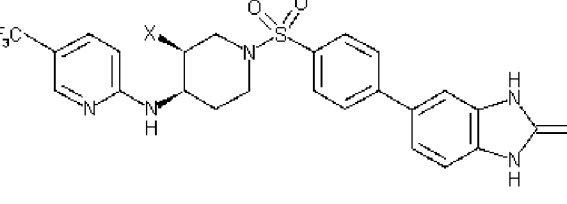
Биологический пример 2. Сравнительная активность

[0256] Сравнительная таблица показана ниже для иллюстрации полезного эффекта ОН-группы в пиперидиновом кольце, как показано далее.

Структура	Увеличение эффективности в результате замены Н на ОН X=ОН, является более активным
	>35x
	>8x
	>15x
	>100x
	>100x
	>40x

	>25x
	>30x
	>25x
	>15x
	>14x
	>50x
	>23x



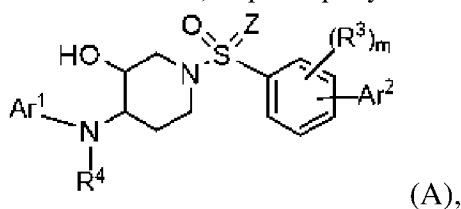
	>15x
	>10x
	>30x
	>40x
	>100x

[0257] Очевидно, что примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, предназначены только для иллюстративных целей, и что различные модификации или изменения в свете этого будут предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в сущность и содержание настоящей заявки, а также объем прилагаемой формулы изобретения.

[0258] Все публикации, патенты и патентные заявки, цитируемые в данном документе, настоящим включены посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся формулой (А),



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, N-оксид, оптически обогащенная форма или ротамер,

где

Ar<sup>1</sup> представляет собой моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, содержащее в качестве вершин кольца 0-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, которое замещено 0-5 заместителями R<sup>1</sup>, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C<sub>1-8</sub>алкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-8</sub>алкенила, C<sub>2-8</sub>алкинила, C<sub>1-8</sub>галогеналкила, C<sub>1-8</sub>гидроксиалкила, -OR<sup>a</sup> и -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

при этом каждый из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила и C<sub>3-6</sub>циклоалкила;

Ar<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из:

i) моноциклического 5- или 6-членного ароматического или гетероароматического кольца, содержащего в качестве вершин кольца 0-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и которое замещено 0-5 R<sup>2</sup>; и

ii) бициклического 9- или 10-членного конденсированного ароматического или гетероароматического кольца, содержащего в качестве вершин кольца 0-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и которое замещено 0-5 R<sup>2</sup>;

при этом каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C<sub>1-8</sub>алкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-8</sub>алкенила, C<sub>2-8</sub>алкинила, C<sub>1-8</sub>галогеналкила, C<sub>1-8</sub>гидроксиалкила, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>,

-COR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CO(NR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>COR<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>-NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>-NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>-P(=O)(OR<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -X<sup>2</sup>-O-P(=O)(OR<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>c</sup>)-R<sup>d</sup>-X<sup>2</sup>-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, оксо, 4-6-членного гетероциклила, 7-10-членного спирогетероциклила и 5- или 6-членного гетероарила; и при этом гетероциклическое, спирогетероциклическое и гетероарильное кольца, относящиеся к R<sup>2</sup>, содержат 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и каждое из них является незамещенным или замещено одним или двумя членами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, оксо, C<sub>1-4</sub>алкила, амино, C<sub>1-4</sub>алкиламино, ди-C<sub>1-4</sub>алкиламино, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила и C<sub>1-4</sub>галогеналкила; и при этом две группы R<sup>2</sup>, присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно объединены с образованием 3-6-членного спироциклического кольца или 3-6-членного спирогетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S;

при этом R<sup>c</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, C<sub>1-</sub>

4алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила и C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила;

R<sup>d</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, галогена, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила и 5- или 6-членного гетероарила; и при этом C<sub>3-6</sub>циклоалкильное, 4-6-членное гетероциклильное и 5- или 6-членное гетероарильное кольца, относящиеся к R<sup>d</sup>, содержат 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и каждое из них является незамещенным или замещено одним или двумя членами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, оксо, C<sub>1-4</sub>алкила, амина, C<sub>1-4</sub>алкиламино, ди-C<sub>1-4</sub>алкиламино, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила и C<sub>1-4</sub>галогеналкила;

или R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup>, когда они присоединены к одному и тому же атому азота, соединены с образованием 4-

7-членного гетероциклического кольца, содержащего в качестве вершин кольца 0-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH и N(C<sub>1-4</sub>алкил);

X<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкилен;

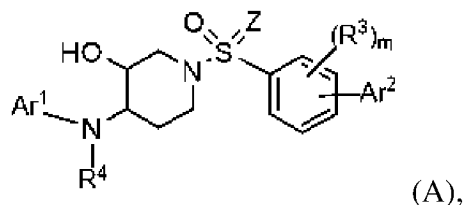
Z представляет собой -O- или -N(R<sup>e</sup>)-, где R<sup>e</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила и C<sub>3-6</sub>циклоалкила;

подстрочный индекс m равняется 0, 1 или 2;

каждый R<sup>3</sup> представляет собой член, выбранный из группы, состоящей из галогена, CN, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкокси и C<sub>2-4</sub>гидроксиалкила; и

R<sup>4</sup> представляет собой член, выбранный из группы, состоящей из H, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила и C<sub>1-4</sub>галогеналкила.

2. Соединение, характеризующееся формулой (A),



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, N-оксид, оптически обогащенная форма или ротамер,

где

Ar<sup>1</sup> представляет собой 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, которое замещено 0-5 заместителями R<sup>1</sup>, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C<sub>1-8</sub>алкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-8</sub>алкенила, C<sub>2-8</sub>алкинила, C<sub>1-8</sub>галогеналкила, C<sub>1-8</sub>гидроксиалкила,

-OR<sup>a</sup> и -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

при этом каждый из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила и C<sub>3-6</sub>циклоалкила;

Ar<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из:

i) моноциклического 5- или 6-членного ароматического или гетероароматического

кольца, содержащего в качестве вершин кольца 0-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и которое замещено 0-5  $R^2$ ; и

ii) бициклического 9- или 10-членного конденсированного ароматического или гетероароматического кольца, содержащего в качестве вершин кольца 0-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и которое замещено 0-5  $R^2$ ;

при этом каждый  $R^2$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN,  $C_{1-8}$ алкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-8}$ алкенила,  $C_{2-8}$ алкинила,  $C_{1-8}$ галогеналкила,  $C_{1-8}$ гидроксиалкила,  $-OR^c$ ,  $-SR^c$ ,

$-COR^c$ ,  $-CO_2R^c$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-CONR^cR^d$ ,  $-CO(NR^c)_2COR^d$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-SO_2NR^cR^d$ ,  $-X^2-CONR^cR^d$ ,  $-X^2-NR^cSO_2R^d$ ,  $-X^2-NR^cCO_2R^d$ ,  $-X^2-P(=O)(OR^d)_2$ ,  $-X^2-O-P(=O)(OR^d)_2$ ,  $-NR^cR^d-X^2-NR^cR^d$ , оксо, 4-6-членного гетероциклила, 7-10-членного спирогетероциклила и 5- или 6-членного гетероарила; и при этом каждое из гетероциклильного, спирогетероциклильного и гетероарильного колец, относящихся к  $R^2$ , является незамещенным или замещено одним или двумя членами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, оксо,  $C_{1-4}$ алкила, amino,  $C_{1-4}$ алкиламино, ди- $C_{1-4}$ алкиламино,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила и  $C_{1-4}$ галогеналкила; и при этом две группы  $R^2$ , присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно объединены с образованием 3-6-членного спироциклического кольца;

при этом  $R^c$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, галогена, циано,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $C_{1-4}$ гидроксиалкила;

$R^d$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, галогена, циано,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 4-6-членного гетероциклила и 5- или 6-членного гетероарила; и при этом каждое из  $C_{3-6}$ циклоалкильного, 4-6-членного гетероциклильного и 5- или 6-членного гетероарильного колец, относящихся к  $R^d$ , является незамещенным или замещено одним или двумя членами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, оксо,  $C_{1-4}$ алкила, amino,  $C_{1-4}$ алкиламино, ди- $C_{1-4}$ алкиламино,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила и  $C_{1-4}$ галогеналкила;

или  $R^c$  и  $R^d$ , когда они присоединены к одному и тому же атому азота, соединены с образованием 4-

7-членного гетероциклического кольца, содержащего в качестве вершин кольца 0-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH и N( $C_{1-4}$ алкил);

$X^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкилен;

Z представляет собой -O- или -N( $R^e$ )-, где  $R^e$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила;

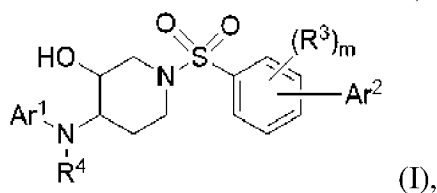
подстрочный индекс m равняется 0, 1 или 2;

каждый  $R^3$  представляет собой член, выбранный из группы, состоящей из галогена, CN,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ галогеналкокси и  $C_{2-4}$ гидроксиалкила; и

$R^4$  представляет собой член, выбранный из группы, состоящей из H,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{3-}$

8циклоалкила и C<sub>1-4</sub>галогеналкила.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, характеризующееся формулой I,



или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, N-оксид, оптически обогащенная форма или ротамер, где

Ar<sup>1</sup> представляет собой 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, которое замещено 0-5 заместителями R<sup>1</sup>, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, CN, C<sub>1-8</sub>алкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-8</sub>алкенила, C<sub>2-8</sub>алкинила, C<sub>1-8</sub>галогеналкила, C<sub>1-8</sub>гидроксиалкила,

-OR<sup>a</sup> и -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

при этом каждый из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила и C<sub>3-6</sub>циклоалкила;

Ar<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из:

i) моноциклического 5- или 6-членного ароматического или гетероароматического кольца, содержащего в качестве вершин кольца 0-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и которое замещено 0-5 R<sup>2</sup>; и

ii) бициклического 9- или 10-членного конденсированного ароматического или гетероароматического кольца, содержащего в качестве вершин кольца 0-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и которое замещено 0-5 R<sup>2</sup>;

при этом каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C<sub>1-8</sub>алкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-8</sub>алкенила, C<sub>2-8</sub>алкинила, C<sub>1-8</sub>галогеналкила, C<sub>1-8</sub>гидроксиалкила, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>,

-COR<sup>c</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -CO(NR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>COR<sup>d</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>-NR<sup>c</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -X<sup>2</sup>-NR<sup>c</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> -X<sup>2</sup>-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, оксо, 4-6-членного гетероциклила, 7-10-членного спирогетероциклила и 5- или 6-членного гетероарила; и при этом каждое из гетероциклильного, спирогетероциклильного и гетероарильного колец, относящихся к R<sup>2</sup>, является незамещенным или замещено одним или двумя членами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, оксо, C<sub>1-4</sub>алкила, amino, C<sub>1-4</sub>алкиламино, ди-C<sub>1-4</sub>алкиламино, C<sub>1-4</sub>алкокси и C<sub>1-4</sub>галогеналкила; и при этом две группы R<sup>2</sup>, присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно объединены с образованием 3-6-членного спироциклического кольца;

каждый из R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила, галогена, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила и C<sub>3-6</sub>циклоалкила; или R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup>, когда они присоединены к одному и тому же атому азота, соединены с образованием 4-7-членного гетероциклического кольца, содержащего в качестве вершин кольца 0-2 дополнительных гетероатома, выбранные из O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH и N(C<sub>1-4</sub>алкил);

$X^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкилен;

подстрочный индекс  $m$  равняется 0, 1 или 2;

каждый  $R^3$  представляет собой член, выбранный из группы, состоящей из галогена, CN,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ галогеналкокси и  $C_{2-4}$ гидроксиалкила; и

$R^4$  представляет собой член, выбранный из группы, состоящей из H,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила и  $C_{1-4}$ галогеналкила.

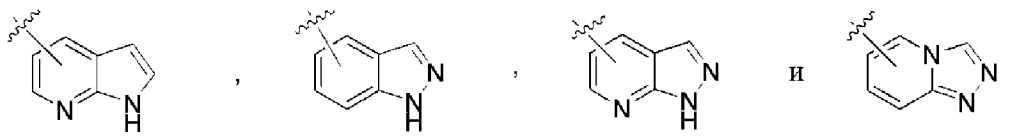
4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, N-оксид или ротамер, где  $Ar^2$  представляет собой бициклическое 9- или 10-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, которое замещено 0-5  $R^2$ .

5. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, N-оксид или ротамер, где  $Ar^2$  представляет собой моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, которое замещено 0-5  $R^2$ .

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где  $Ar^1$  представляет собой фенил, замещенный 1-3 заместителями  $R^1$ .

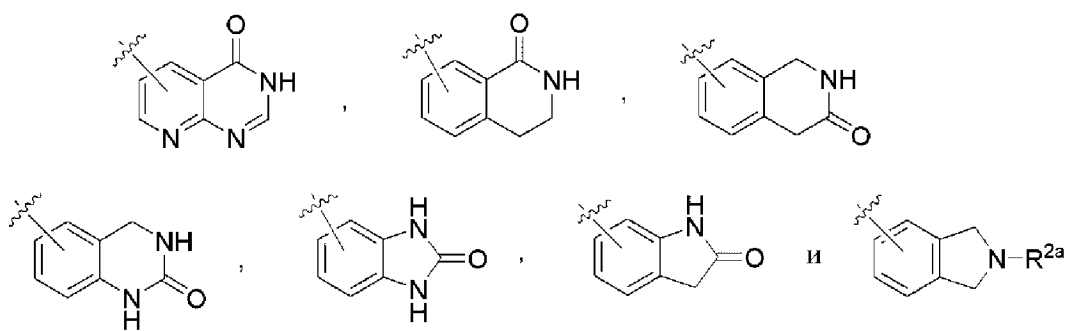
7. Соединение по любому из пп. 1-5, где  $Ar^1$  представляет собой пиридил, замещенный 1-3 заместителями  $R^1$ .

8. Соединение по любому из пп. 1, 2, 4, 6 или п. 7, где  $Ar^2$  выбран из группы, состоящей из



каждое из которых замещено 0-3  $R^2$ .

9. Соединение по любому из пп. 1, 2, 4, 6 или п. 7, где  $Ar^2$  выбран из группы, состоящей из



каждое из которых замещено 0-3  $R^2$ , и при этом  $R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $-C(O)NH_2$ ,

$-C(O)N(H)C_{1-4}$ алкила,  $-C(O)N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-S(O)_2C_{1-4}$ алкила,  $-S(O)_2N(H)C_{1-4}$ алкила,  $-C(O)OC_{1-4}$ алкила и  $-C(O)C_{1-4}$ алкила.

10. Соединение по любому из пп. 1, 2, 4, 6 или п. 7, где  $Ar^2$  выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, тиазолила, оксадиазолила, имидазолила, пиридазинила и оксазолила, каждый из которых замещен 0-3  $R^2$ . 11. Соединение по любому из пп. 1, 2, 4, 6

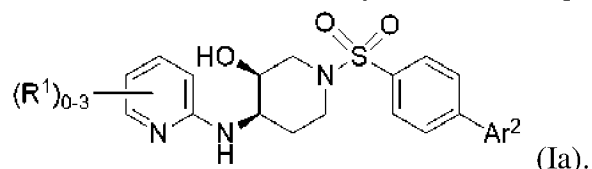
или п. 7, где  $Ar^2$  представляет собой пиридил, который замещен 0-3  $R^2$ .

12. Соединение по любому из пп. 1, 2, 4, 6 или п. 7, где  $Ar^2$  представляет собой тиазолил, который замещен 0-2  $R^2$ .

13. Соединение по любому из пп. 1, 2, 4, 6 или 7, где  $Ar^2$  представляет собой 1,3,4-оксадиазолил, который замещен 0-2  $R^2$ .

14. Соединение по любому из пп. 1, 2, 4, 6 или п. 7, где  $Ar^2$  представляет собой имидазолил, который замещен 0-2  $R^2$ .

15. Соединение по любому из пп. 1-3, характеризующееся формулой (Ia),



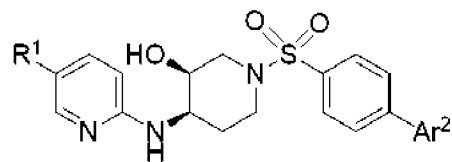
16. Соединение по п. 15, где каждый  $R^1$  независимо выбран из группы, состоящей из  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $Cl$  и  $CN$ .

17. Соединение по п. 15, где  $Ar^2$  представляет собой бициклическое 9- или 10-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, которое замещено 0-5  $R^2$ .

18. Соединение по п. 15, где  $Ar^2$  представляет собой моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое или гетероароматическое кольцо, которое замещено 0-5  $R^2$ .

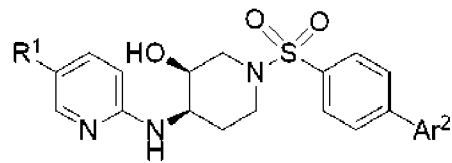
19. Соединение по п. 15, где  $Ar^2$  представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, которое замещено 0-3  $R^2$ .

20. Соединение по любому из пп. 15-19, характеризующееся формулой (Ia1),



где  $R^1$  представляет собой  $-CN$  или  $-CF_3$ .

21. Соединение по п. 15, характеризующееся формулой (Ia1),

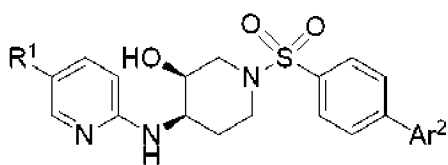


где  $R^1$  представляет собой  $-CN$  или  $-CF_3$ ; и  $Ar^2$  выбран из группы, состоящей из

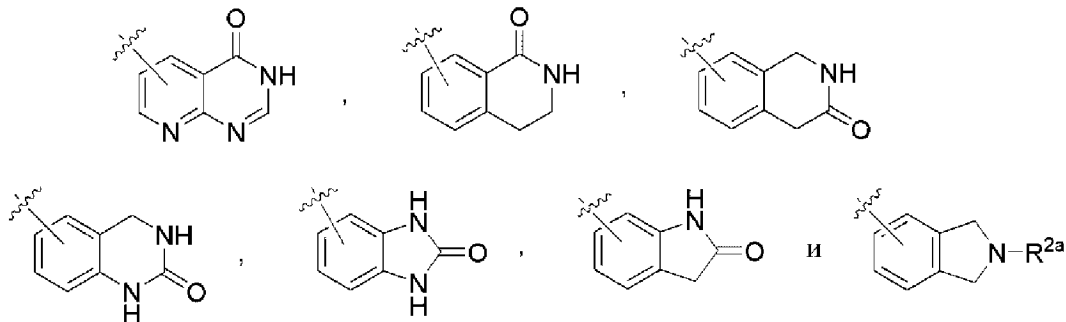


каждое из которых замещено 0-3  $R^2$ .

22. Соединение по п. 15, характеризующееся формулой (Ia1),

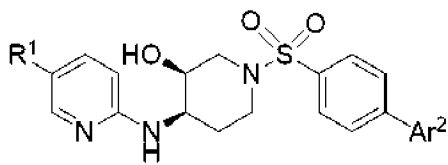


где  $R^1$  представляет собой  $-CN$  или  $-CF_3$ ; и  $Ar^2$  выбран из группы, состоящей из



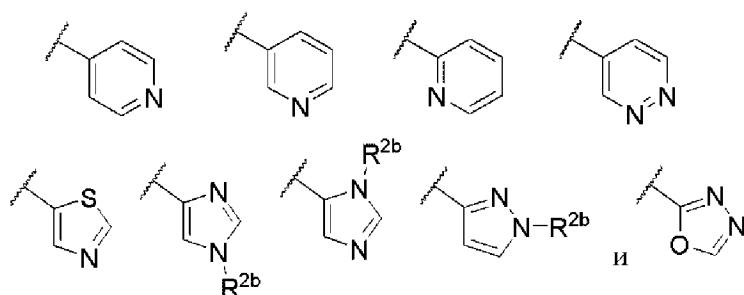
каждое из которых замещено 0-3  $R^2$ , и при этом  $R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)N(H)C_{1-4}$ алкила,  $-C(O)N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-S(O)_2C_{1-4}$ алкила,  $-S(O)_2N(H)C_{1-4}$ алкила,  $-C(O)OC_{1-4}$ алкила и  $-C(O)C_{1-4}$ алкила.

23. Соединение по п. 15, характеризующееся формулой (Ia1),



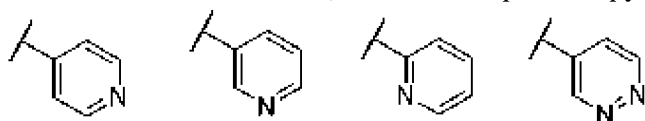
где  $R^1$  представляет собой  $-CN$  или  $-CF_3$ ; и  $Ar^2$  выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, тиазолила, оксадиазолила, имидазолила, пиридазинила и оксазолила, каждый из которых замещен 0-2  $R^2$ .

24. Соединение по п. 23, где  $Ar^2$  выбран из группы, состоящей из



каждое из которых замещено 0-2  $R^2$ ; и при этом  $R^{2b}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $C_{1-4}$ гидроксиалкила.

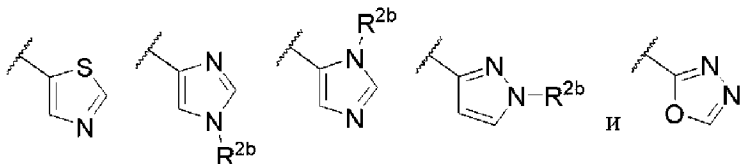
25. Соединение по п. 24, где  $Ar^2$  выбран из группы, состоящей из



каждое из которых замещено 0-2  $R^2$ ; и при этом  $R^a$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $C_{1-4}$ гидроксиалкила.



26. Соединение по п. 24, где  $Ar^2$  выбран из группы, состоящей из



каждое из которых замещено 0-1  $R^2$ ; и при этом  $R^{2b}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила и  $C_{1-4}$ гидроксиалкила.

27. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

$R^1$  представляет собой  $CF_3$ ; и

$R^2$  представляет собой  $CN$ ,  $-CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)N(H)(CH_3)$ ,  $-C(O)N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-N(H)R^d$ , пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, триазилил, 1,3,4-оксадиазолил, пирролидинил или азетидинил, при этом пиперазинильная, пиперидинильная, морфолинильная, триазилильная, 1,3,4-оксадиазолильная, пирролидинильная и азетидинильная группы могут быть необязательно замещены 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $-CH_3$ ,  $C(CH_3)_2OH$ ,  $OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-NH_2$  и  $-N(CH_3)_2$ .

28. Соединение по п. 27, где  $R^2$  представляет собой  $CN$ ,  $-CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)N(H)(CH_3)$ ,  $-C(O)N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OCH_3$  или  $-CH_2OH$ .

29. Соединение по п. 27, где  $R^2$  представляет собой пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, триазилил, 1,3,4-оксадиазолил, пирролидинил или азетидинил, при этом пиперазинильная, пиперидинильная, морфолинильная, триазилильная, 1,3,4-оксадиазолильная, пирролидинильная и азетидинильная группы могут быть необязательно замещены 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $-CH_3$ ,  $C(CH_3)_2OH$ ,  $OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-NH_2$  и  $-N(CH_3)_2$ .

30. Соединение по п. 1 или п. 2, выбранное из группы, состоящей из соединений, представленных в таблице 1.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, N-оксид или ротамер с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

32. Способ лечения заболевания или состояния, по меньшей мере частично модулируемых с помощью CCR6, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, N-оксида или ротамера.

33. Способ по п. 32, где указанное заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание или состояние.

34. Способ по п. 32, где указанное заболевание или состояние представляет собой атопический дерматит, атопический дерматит, склеродермию, заболевание межпозвоночных дисков поясничного отдела, псориаз, пустулезный псориаз, ревматоидный артрит, псориатический артрит, артрит, ассоциированный с системной

красной волчанкой, эндометриоз или периодонтит.

35. Способ по п. 32, где указанное заболевание или состояние представляет собой псориаз или пустулезный псориаз.

36. Способ по любому из пп. 32, 33, 34 или п. 35, где указанное соединение представляет собой соединение по пп. 15, 22, 23 или п. 30 или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, N-оксид или ротамер.

37. Способ по п. 36, где соединение представляет собой соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемую соль.

По доверенности