

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202491766** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.09.18**

(22) Дата подачи заявки  
**2023.01.06**

(51) Int. Cl. *C07D 401/04* (2006.01)  
*C07D 401/14* (2006.01)  
*C07D 403/04* (2006.01)  
*C07D 407/14* (2006.01)  
*C07D 409/04* (2006.01)  
*C07D 413/04* (2006.01)  
*C07D 417/04* (2006.01)  
*C07D 417/14* (2006.01)  
*C07D 471/04* (2006.01)  
*C07D 491/04* (2006.01)  
*C07D 493/04* (2006.01)  
*C07D 495/04* (2006.01)  
*C07D 498/04* (2006.01)  
*A61P 19/06* (2006.01)  
*A61K 31/497* (2006.01)  
*A61K 31/4427* (2006.01)

---

(54) **ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ GLUT9 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

---

(31) **63/297,511**

(32) **2022.01.07**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2023/000011**

(87) **WO 2023/131868 2023.07.13**

(71) Заявитель:  
**ХОРАЙЗОН ТЕРАПЬЮТИКС  
АЙЭЛЭНД ДАК (IE)**

(72) Изобретатель:

**Хенке Брэд, Биллен Денис, Чобаниан  
Гарри, Венцлер Марта Е., Велтхейсен  
Эмиль Йоханн, Адамс Николас,  
Фенвик Эшли (IE)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к гетероциклическим соединениям и способам, которые могут быть применимы в качестве ингибиторов GLUT9 для лечения или предупреждения гиперурикемии и подагры.

**A1**

**202491766**

**202491766**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581594EA/022

### ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ GLUT9 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[001] Данная заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 63/297511, поданной 7 января 2022 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

#### ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[002] Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате XML и включен в данный документ посредством ссылки в полном его объеме. Указанная копия XML, созданная 27 декабря 2022 г., названа 58651-602-601\_SL.xml и имеет размер 11787 байт.

#### ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[003] В данном документе раскрыты новые гетероциклические соединения и композиции и их применение в качестве фармацевтических препаратов для лечения заболевания. Также предусмотрены способы ингибирования активности представителя 9 транспортеров глюкозы (GLUT9) у субъекта-человека или субъекта-животного для лечения заболеваний, таких как гиперурикемия и подагра.

[004] Мочевая кислота является конечным метаболитом пути катаболизма пуринов человека. В физиологических условиях рН мочевая кислота в основном существует в виде урата, ионной формы мочевой кислоты. Количество урата в организме зависит от баланса количества пуринов, получаемых с потребляемой пищей, количества урата, синтезируемого в организме, и количества урата, которое выводится в моче или посредством желудочно-кишечного тракта. Гиперурикемия является состоянием, характеризующимся аномально высокими уровнями мочевой кислоты в крови. У людей верхняя граница нормального диапазона мочевой кислоты составляет приблизительно 360 мкмоль/л (приблизительно 6 мг/дл) у женщин и приблизительно 400 мкмоль/л (приблизительно 6,8 мг/дл) у мужчин. Если концентрация мочевой кислоты выше биохимического предела растворимости, например, уровень мочевой кислоты в сыворотке крови составляет приблизительно 6,8 мг/дл, кристаллы моноурата натрия могут осаждаться в тканях. Гиперурикемия может привести к накоплению кристаллов моноурата натрия и вызывает симптомы подагры, такие как острое воспаление суставов (обострение подагры), образование подагрических тофусов, подагрический артрит и мочекислая нефропатия (в том числе почечные камни из мочевой кислоты). Подагра является наиболее распространенной причиной артрита в развитых странах. Контроль хронической подагры требует поддержания уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (SUA) ниже 6 мг/дл.

[005] Высокий уровень урата в сыворотке крови ассоциирован с повышенным индексом массы тела, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, повышенным уровнем глюкозы в плазме крови натощак и инсулинорезистентностью. Кроме того,

появляющиеся доказательства продемонстрировали эффект дозы урата в отношении риска метаболического синдрома, а повышенный уровень урата может характеризоваться неблагоприятными сердечно-сосудистыми эффектами. Кроме того, с высокими уровнями урата в сыворотке крови также были связаны хроническое заболевание почек, гипертензия, диабет, заболевание сердца (такое как сердечно-сосудистое заболевание, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий), артериосклеротическое заболевание, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), и неалкогольный стеатогепатит (NASH), и псориаз.

[006] Следовательно, лечение гиперурикемии является необходимым. В настоящий момент избыточная выработка мочевой кислоты и недостаточное выведение являются основными причинами гиперурикемии. Более 90% случаев гиперурикемии обусловлено недостаточным выведением мочевой кислоты. Выведение мочевой кислоты зависит от транспортеров урата, таких как транспортер урата 1 (SLC22A12/URAT1) и транспортер глюкозы 9 (SLC2A9/GLUT9). Следовательно, URAT1 и GLUT9 стали важными мишенями для разработки лекарственных средств, снижающих уровень мочевой кислоты.

[007] Уратснижающие средства терапии включают уриказы, которые разлагают мочевую кислоту; ингибиторы ксантиноксидазы, которые блокируют выработку мочевой кислоты; и урикозурические лекарственные средства, которые усиливают выведение мочевой кислоты. Ингибиторы ксантиноксидазы, такие как аллопуринол и фебуксостат, широко применяются и вводятся перорально. Уриказы, такие как пэглотиказа (KRYSTEXXA®), которая представляет собой пегилированную рекомбинантную уриказу млекопитающих, вводят посредством инфузии и применяют для лечения подагры, которая трудно поддается лечению традиционными средствами терапии, например, с использованием аллопуринола перорально. Большинство млекопитающих, включая людей, не имеют функциональной уриказы. Уриказа разлагает мочевую кислоту в аллантаин, более растворимую молекулу, которая легко элиминируется посредством почек. Однако, несмотря на значительные достижения в изучении, подагра остается слабо контролируемой, что может обуславливать то, что состояние становится хроническим. Средства терапии на основе ингибитора ксантиноксидазы могут вызывать синдром гиперчувствительности, и средства терапии на основе уриказы вызывают иммуногенность, например, которая вызывает сложности в контроле подагры.

[008] Дополнительные низкомолекулярные урикозурические лекарственные средства, применяемые в клинических условиях, главным образом включают бензбромарон, пробенецид и лесинурад. Бензбромарон и пробенецид могут ингибировать URAT1 и GLUT9 и, таким образом, способствовать выведению мочевой кислоты. Однако по причине фульминантного гепатита, вызываемого бензбромароном, он был удален с рынка в большинстве стран. Вследствие низкой селективности пробенецид может привести к лекарственным взаимодействиям, и, следовательно, его клиническое применение является ограниченным. Лесинурад представляет собой более селективный ингибитор URAT1, разработанный AstraZeneca и одобренный FDA в октябре 2015 г. для лечения

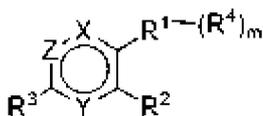
гиперурикемии, но его следует применять в комбинации с ингибитором ксантинооксидазы (аллопуринол/фебуксостат). RDEA3170 получен из лесинурада, который в настоящее время находится во II фазе клинических испытаний. Помимо вышеуказанных лекарственных средств, лозартан, фенофибрат, аторвастатин и другие также обладают эффектом снижения уровня мочевой кислоты, но их механизмы не были полностью выяснены. Следовательно, имеет место огромная значимость поиска новых лекарственных средств для лечения гиперурикемии.

[009] Были открыты новые соединения и фармацевтические композиции, некоторые из которых, как было обнаружено, обеспечивают ингибирование GLUT9, наряду со способами синтеза и применением соединений, в том числе способами лечения GLUT9-опосредованных заболеваний у пациента посредством введения соединений.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[010] Соединения, раскрытые в данном документе, могут обладать полезной ингибирующей GLUT9 активностью и могут применяться в лечении или профилактике заболевания или состояния, при которых GLUT9 выполняет активную функцию.

[011] В одном аспекте в данном документе описаны соединения формулы (I'),



Формула (I'),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

m представляет собой целое число от 0 до 4;

X выбран из CH и N;

Y выбран из CH, S, O и N;

Z выбран из связи и CR<sup>7</sup>;

R<sup>1</sup> выбран из арила и гетероарила;

R<sup>2</sup> представляет собой моно- или бициклический гетероциклоалкил или моно- или бициклический гетероарил, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими R<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> выбран из:

алкила, необязательно замещенного SO<sub>2</sub>-алкилом,

алкоксиалкила,

алкоксиалкоксиалкила,

галогеналкила,

галогеналкоксиалкила,

циклоалкилалкила и

циклоалкоксиалкила;

каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из:

алкокси, необязательно замещенного R<sup>5</sup>,

алкиламино, необязательно замещенного R<sup>5</sup>,

диалкиламино, необязательно замещенного  $R^5$ ,  
 $SO_2R^{8a}$ ,  
 алкилтио,  
 галогеналкокси,  
 циклоалкокси,  
 циклоалкилалкокси,  
 галогена,  
 алкила и  
 галогеналкила;

или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из алкила, галогена, оксо, алкокси или алкоксиалкила;

каждый  $R^5$  независимо выбран из гидроксила, алкокси, amino, алкиламино, диалкиламино, галогеналкокси и алкоксиалкокси;

каждый  $R^6$  независимо выбран из гидроксила, гидроксилалкокси, карбоксила, метилкарбоксила, карбоксилалкила, карбоксилалкокси, галогена, алкила, алкокси,  $SO_2R^{8b}$ ,  $C(=O)NHSO_2R^{8b}$ , гетероциклоалкила, циано и тетразолила;

$R^7$  выбран из водорода и галогена; и

каждый из  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо выбран из алкила, amino, алкиламино, диалкиламино;

где X и Y не представляют собой одновременно СН.

[012] Также в данном документе описаны фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для введения млекопитающему посредством внутривенного введения, подкожного введения, перорального введения, ингаляции, назального введения, дермального введения или офтальмологического введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для введения млекопитающему посредством перорального введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, суспензии, геля, дисперсии, раствора, эмульсии, мази или лосьона. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, пилюли или капсулы.

[013] В любом из вышеуказанных аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли: (a) вводят системно млекопитающему; и/или (b) вводят перорально млекопитающему; и/или (c) вводят внутривенно млекопитающему; и/или (d) вводят посредством ингаляции; и/или (e) вводят

посредством назального введения; или и/или (f) вводят посредством инъекции млекопитающему; и/или (g) вводят наружно млекопитающему; и/или (h) вводят посредством офтальмологического введения; и/или (i) вводят ректально млекопитающему; и/или (j) вводят несистемно или местно млекопитающему.

[014] В любом из вышеуказанных аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, предусматривающие однократные введения эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых соединение вводят один раз в день млекопитающему или соединение вводят млекопитающему несколько раз на протяжении одного дня. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят при непрерывной схеме введения доз. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят при непрерывной схеме введения доз ежедневно.

[015] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, млекопитающее представляет собой человека.

[016] В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в данном документе, вводят перорально человеку.

[017] Также в некоторых вариантах осуществления в данном документе описано соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата.

[018] Также в некоторых вариантах осуществления в данном документе описано соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении состояния, выбранного из гиперурикемии и подагры.

[019] Также в некоторых вариантах осуществления в данном документе описано соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения или лечения заболевания или состояния, облегчаемых с помощью ингибирования GLUT9.

[020] Также в некоторых вариантах осуществления в данном документе описан способ ингибирования GLUT9, включающий приведение GLUT9 в контакт с соединением, описанным в данном документе, или его фармацевтически приемлемой солью.

[021] Также в некоторых вариантах осуществления в данном документе описан способ лечения GLUT9-опосредованного заболевания, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления указанное заболевание выбрано из гиперурикемии, подагры и неконтролируемой подагры, в том числе сопутствующих нарушений и ассоциированных заболеваний.

[022] Также в некоторых вариантах осуществления в данном документе описан способ лечения GLUT9-опосредованного заболевания, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли и другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления указанное другое средство выбрано из ингибиторов

синтеза мочевой кислоты, урикозурических средств и средств, катаболизирующих мочевую кислоту. В некоторых таких вариантах осуществления указанные урикозурические средства выбраны из пробенецида, лесинурада, бензбромарона и сульфинпиразона. В некоторых таких вариантах осуществления указанный ингибитор синтеза мочевой кислоты выбран из аллопуринола и фебуксостата. В некоторых таких вариантах осуществления указанное средство, катаболизирующее мочевую кислоту, представляет собой пэглотиказу. В некоторых других вариантах осуществления указанное другое средство представляет собой колхицин.

[023] Также в некоторых вариантах осуществления в данном документе описан способ снижения уровней мочевой кислоты в крови у пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли пациенту.

[024] Представлены готовые изделия, которые содержат упаковочный материал, соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль в упаковочном материале и этикетку, на которой указано, что соединение или композиция на его основе, или его фармацевтически приемлемая соль, таутомеры, фармацевтически приемлемый N-оксид, фармацевтически активный метаболит, фармацевтически приемлемое пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват применяются для ингибирования GLUT9 или для лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, в отношении которых будет получена польза в результате ингибирования GLUT9.

[025] Другие объекты, признаки и преимущества соединений, способов и композиций, описанных в данном документе, станут очевидны из следующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают на конкретные варианты осуществления, приведены только с иллюстративной целью, поскольку различные изменения и модификации в пределах сущности и объема настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области из данного подробного описания.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[026] На **фигуре 1** показана последовательность нуклеиновой кислоты варианта GLUT9B/GLUT9 человека изоформы 2 2/Q96S37-2/Glut9 (SEQ ID NO: 3).

[027] На **фигуре 2** показана аминокислотная последовательность варианта GLUT9B/GLUT9 человека изоформы 2 2/Q96S37-2/Glut9 (SEQ ID NO: 4).

[028] На **фигуре 3** показана последовательность нуклеиновой кислоты URAT1 человека (SEQ ID NO: 5).

[029] На **фигуре 4** показана аминокислотная последовательность URAT1 человека (SEQ ID NO: 6).

[030] На **фигуре 5** показан вектор pIRESpuro от Takara Bio.

[031] На **фигуре 6** показана стратегия клонирования GLUT9B и URAT1 с получением бицистронного вектора для создания стабильной клеточной линии.

[032] На **фигуре 7** показано превращение мочевой кислоты в аллантаин.

[033] На **фигуре 8** показан вектор на основе уриказы *Aspergillus oryzae* от GenScript.

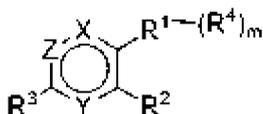
#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[034] Соединения, раскрытые в данном документе, могут обладать полезной ингибирующей GLUT9 активностью и могут применяться в лечении или профилактике заболевания или состояния, при которых GLUT9 выполняет активную функцию. Таким образом, в широком аспекте в некоторых вариантах осуществления также представлены фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений, раскрытых в данном документе, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, а также способы получения и применения соединений и композиций. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены способы ингибирования GLUT9. В других вариантах осуществления представлены способы лечения GLUT9-опосредованного нарушения у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или композиции в соответствии с настоящим изобретением. Также предусмотрено применение некоторых соединений, раскрытых в данном документе, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или состояния, облегчаемых в результате ингибирования GLUT9.

#### Соединения в соответствии с настоящим изобретением

[035] В данном документе раскрыты соединения, которые применимы для ингибирования активности GLUT9. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, применимы в лечении или профилактике заболевания или состояния, при которых GLUT9 выполняет активную функцию.

[036] В одном аспекте в данном документе описаны соединение формулы (I'),



Формула (I'),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

m представляет собой целое число от 0 до 4;

X выбран из CH и N;

Y выбран из CH, S, O и N;

Z выбран из связи и CR<sup>7</sup>;

R<sup>1</sup> выбран из арила и гетероарила;

R<sup>2</sup> представляет собой моно- или бициклический гетероциклоалкил или моно- или бициклический гетероарил, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими R<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> выбран из:

алкила, необязательно замещенного SO<sub>2</sub>-алкилом,

алкоксиалкила,

алкоксиалкоксиалкила,

галогеналкила,  
галогеналкоксиалкила,  
циклоалкилалкила и  
циклоалкоксиалкила;  
каждый  $R^4$  независимо выбран из:  
алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  
алкиламино, необязательно замещенного  $R^5$ ,  
диалкиламино, необязательно замещенного  $R^5$ ,  
 $SO_2R^{8a}$ ,  
алкилтио,  
галогеналкокси,  
циклоалкокси,  
циклоалкилалкокси,  
галогена,  
алкила и  
галогеналкила;

или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из алкила, галогена, оксо, алкокси или алкоксиалкила;

каждый  $R^5$  независимо выбран из гидроксила, алкокси, амина, алкиламино, диалкиламино, галогеналкокси и алкоксиалкокси;

каждый  $R^6$  независимо выбран из гидроксила, гидроксилалкокси, карбоксила, метилкарбоксила, карбоксилалкила, карбоксилалкокси, галогена, алкила, алкокси,  $SO_2R^{8b}$ ,  $C(=O)NHSO_2R^{8b}$ , гетероциклоалкила, циано и тетразолила;

$R^7$  выбран из водорода и галогена; и

каждый из  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо выбран из алкила, амина, алкиламино, диалкиламино;

где X и Y не представляют собой одновременно CH.

[037] В случае любого и всех из вариантов осуществления заместители выбраны среди подгруппы перечисленных альтернатив. Например, в некоторых вариантах осуществления X представляет собой CH. В других вариантах осуществления X представляет собой N.

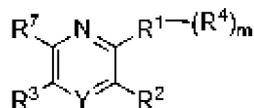
[038] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой CH или N. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой S.

[039] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой  $CR^7$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^7$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^7$



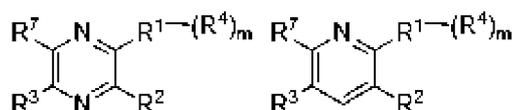
Y представляет собой N; и Z представляет собой CH.

[047] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I'-A) или его фармацевтически приемлемую соль,



Формула (I'-C).

[048] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I'-B) или формулы (I'-C) или его фармацевтически приемлемую соль,



Формула (I'-B) Формула (I'-C).

[049] В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил, где гетероарил содержит 0-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце или где гетероарил содержит 1-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой фенил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой фенил, 5-членный моноциклический гетероарил, 6-членный моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил.

[050] В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой фенил или нафтил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой фенил.

[051] В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил, где гетероарил содержит 0-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце или где гетероарил содержит 1-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце.

[052] В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил или 6-членный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил или 6-членный моноциклический гетероарил, где гетероарил содержит 0-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце или где гетероарил содержит 1-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце.

[053] В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, где гетероарил содержит 0-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце или где гетероарил содержит 1-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, фурил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, тиадиазолил, изотиазолил или тетразолил.

[054] В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, где гетероарил содержит 1-4 атома N. В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  представляет собой пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил или триазинил.

[055] В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_2$ - $C_9$ бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой бициклический гетероарил, содержащий 0-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольцевой системе или содержащий 1-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольцевой системе. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой бициклический гетероарил, содержащий 1 атом O и 0 или 1 атом N в кольцевой системе. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой индолил, изоиндолил, индолизинил, бензимидазолил, хинолил, изохинолил, хиноксалинил, хиназолинил, индазолил, бензотриазолил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензофуранил, бензотиенил, хромонил, кумаринил, тетразолопиридазинил, фуропиридинил или пирролопиридинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой бензофуранил или фуропиридинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой бензофуранил.

[056] В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой фенил; 1Н-индол-5-ил; 1Н-индол-6-ил; тиофен-2-ил; тиазол-5-ил; 3-оксо-2,3-дигидробензофуран-5-ил; 2,3-дигидробензофуран-5-ил; фуро[2,3-*b*]пиридин-5-ил; 2,3-дигидрофуоро[2,3-*b*]пиридин-5-ил; пиридин-3-ил; пиридин-4-ил; бензо[*d*]оксазол-6-ил; 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил; хроман-6-ил; 3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил; 3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил; фуоро[2,3-*b*]пиридин-5-ил; 2,3-дигидробензофуран-5-ил; 2Н-индазол-6-ил; 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил; [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-6-ил; имидазо[1,2-*a*]пиримидин-6-ил; 2Н-индазол-6-ил; 2Н-индазол-5-ил; хинолин-3-ил; хинолин-4-ил; 1Н-пиразол-5-ил; тиено[3,2-*b*]тиофен-2-ил; бензо[*c*][1,2,5]тиадиазол-5-ил; имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил; 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил; имидазо[1,5-*a*]пиридин-6-ил; имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-ил; 6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазин-3-ил; тиено[2,3-*b*]пиридин-5-ил; имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил; [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил; 2Н-индазол-7-ил; 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-ил; 2Н-индазол-4-ил; 2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-7-ил; 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил; 2Н-

пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил; 3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил; имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил; хинолин-4-ил; бензо[b]тиофен-5-ил; хроман-6-ил; 1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил; 1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил; 1,1-диоксидотиохроман-6-ил; бензофуран-5-ил или бензо[d][1,3]диоксол-5-ил.

[057] В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой фенил; 3-оксо-2,3-дигидробензофуран-5-ил; 2,3-дигидробензофуран-5-ил; 2,3-дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-5-ил; 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил; хроман-6-ил; 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил; 3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил; фуоро[2,3-b]пиридин-5-ил; 2,3-дигидробензофуран-5-ил; бензо[b]тиофен-5-ил; хроман-6-ил; 1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил; 1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил; 1,1-диоксидотиохроман-6-ил; бензофуран-5-ил или бензо[d][1,3]диоксол-5-ил.

[058] В некоторых вариантах осуществления  $m$  представляет собой целое число от 0 до 4. В некоторых вариантах осуществления  $m$  составляет от 0 до 3. В некоторых вариантах осуществления  $m$  составляет от 0 до 2. В некоторых вариантах осуществления  $m$  составляет от 0 до 1. В некоторых вариантах осуществления  $m$  составляет 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления  $m$  составляет от 1 до 4. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равняется 0. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равняется 1. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равняется 2. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равняется 3. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равняется 4.

[059] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ , алкиламино, необязательно замещенного  $R^5$ , диалкиламино необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$ , алкилтио, галогеналкокси, циклоалкокси, циклоалкилалкокси, галогена, алкила и галогеналкила; или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из алкила, галогена, оксо, алкокси или алкоксиалкила.

[060] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$ , галогеналкокси, циклоалкокси, циклоалкилалкокси, галогена, алкила и галогеналкила; или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из алкила, галогена, оксо, алкокси или алкоксиалкила.

[061] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкиламино, необязательно замещенного  $R^5$ , ди-( $C_1$ - $C_6$ алкил)-амино, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкилтио,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкокси, ( $C_3$ - $C_6$ циклоалкил)- $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила и  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила; или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или

конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из  $C_1$ - $C_6$ алкила, галогена, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или ( $C_1$ - $C_6$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила.

[062] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкокси, ( $C_3$ - $C_6$ циклоалкил)- $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила и  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила; или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из  $C_1$ - $C_6$ алкила, галогена, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или ( $C_1$ - $C_6$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила.

[063] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$ , галогеналкокси, циклоалкокси, циклоалкилалкокси, галогена, алкила и галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$ , галогеналкокси, циклоалкокси, циклоалкилалкокси, галогена, алкила и галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, галогеналкокси и галогена.

[064] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкиламино, необязательно замещенного  $R^5$ , ди-( $C_1$ - $C_6$ алкил)-амино, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкилтио,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкокси, ( $C_3$ - $C_6$ циклоалкил)- $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила и  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкокси, ( $C_3$ - $C_6$ циклоалкил)- $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила и  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси и галогена. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси, F и Cl.

[065] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкиламино, необязательно замещенного  $R^5$ , ди-( $C_1$ - $C_4$ алкил)-амино, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкокси, ( $C_3$ - $C_6$ циклоалкил)- $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила и  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкиламино, необязательно замещенного  $R^5$ , ди-( $C_1$ - $C_4$ алкил)-амино, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкокси, ( $C_3$ - $C_6$ циклоалкил)- $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила и  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкокси, галогена,  $C_1$ - $C_4$ алкила и  $C_1$ - $C_4$ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкокси и галогена.

[066] В некоторых вариантах осуществления, если один  $R^4$  представляет собой  $SO_2R^{8a}$ , то  $R^{8a}$  выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила, amino,  $C_1$ - $C_4$ алкиламино, ди-( $C_1$ - $C_4$ алкил)-амино. В некоторых вариантах осуществления, если один  $R^4$  представляет собой  $SO_2R^{8a}$ , то  $R^{8a}$  выбран из  $C_1$ - $C_4$ алкила, amino,  $C_1$ - $C_4$ алкиламино, ди-( $C_1$ - $C_4$ алкил)-амино. В некоторых вариантах осуществления, если один  $R^4$  представляет собой  $SO_2R^{8a}$ , то  $R^{8a}$  выбран из  $-CH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$  и  $-N(CH_3)_2$ .

[067] В некоторых вариантах осуществления в противном случае два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из алкила, галогена, оксо, алкокси или алкоксиалкила. В некоторых вариантах осуществления два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила.

[068] В некоторых вариантах осуществления два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из  $C_1$ - $C_6$ алкила, галогена, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или ( $C_1$ - $C_6$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из  $C_1$ - $C_6$ алкила, галогена, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или ( $C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного 5-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 атома O, или конденсированного 5-членного гетероарила, содержащего 1 атом O и 0 или 1 атом N, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из  $C_1$ - $C_4$ алкила, галогена,  $C_1$ - $C_4$ алкокси или ( $C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_1$ - $C_4$ алкила. В некоторых вариантах осуществления два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного диоксолана или конденсированного фуранового кольца, любое из которых может быть необязательно замещено одним или несколькими из  $C_1$ - $C_4$ алкила, галогена,  $C_1$ - $C_4$ алкокси или ( $C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_1$ - $C_4$ алкила. В некоторых вариантах осуществления два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного 5-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 атома O, или конденсированного 5-членного гетероарила, содержащего 1 атом O и 0 или 1 атом N. В некоторых вариантах осуществления два заместителя из  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного диоксолана или конденсированного фуранового кольца.

[069] В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой фенил, и два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из  $C_1$ - $C_6$ алкила,

галогена, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или  $(C_1$ - $C_6$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой фенил, и два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из  $C_1$ - $C_6$ алкила, галогена, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой фенил, и два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного 5-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 атома O, или конденсированного 5-членного гетероарила, содержащего 1 атом O и 0 или 1 атом N, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из  $C_1$ - $C_4$ алкила, галогена,  $C_1$ - $C_4$ алкокси или  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_1$ - $C_4$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой фенил, и два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного диоксолана или конденсированного фуранового кольца, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из  $C_1$ - $C_4$ алкила, галогена,  $C_1$ - $C_4$ алкокси или  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_1$ - $C_4$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой фенил, и два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного 5-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 атома O, или конденсированного 5-членного гетероарила, содержащего 1 атом O и 0 или 1 атом N. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой фенил, и два заместителя из  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного диоксолана или конденсированного фуранового кольца.

[070] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^5$  независимо выбран из гидроксила, алкокси, амина, алкиламина, диалкиламина, галогеналкокси и алкоксиалкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^5$  независимо выбран из гидроксила, алкокси, амина, алкиламина, диалкиламина и галогеналкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^5$  выбран из алкокси, амина, алкиламина и диалкиламина.

[071] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^5$  независимо выбран из гидроксила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, амина,  $C_1$ - $C_6$ алкиламина, ди- $C_1$ - $C_6$ алкиламина,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси и  $(C_1$ - $C_6$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^5$  независимо выбран из гидроксила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, амина,  $C_1$ - $C_4$ алкиламина, ди- $(C_1$ - $C_4$ алкил)-амин,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси и  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкокси. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^5$  независимо выбран из гидроксила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, амина,  $C_1$ - $C_4$ алкиламина, ди- $(C_1$ - $C_4$ алкил)-амин и  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси.

[072] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$ , галогеналкокси, циклоалкокси, циклоалкилалкокси, галогена, алкила и галогеналкила; или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из алкила, галогена, оксо, алкокси или

алкоксиалкила; каждый  $R^5$  независимо выбран из гидроксила, алкокси, amino, алкиламино, диалкиламино и галогеналкокси; и  $m$  представляет собой целое число от 0 до 3.

[073] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, галогеналкокси и галогена; или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила; и  $m$  представляет собой целое число от 0 до 3.

[074] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$ , галогеналкокси, циклоалкокси, циклоалкилалкокси, галогена, алкила и галогеналкила; или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из алкила, галогена, оксо, алкокси или алкоксиалкила; каждый  $R^5$  независимо выбран из гидроксила, алкокси, amino, алкиламино, диалкиламино и галогеналкокси; и  $m$  представляет собой целое число от 0 до 3.

[075] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, галогеналкокси и галогена; или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила; и  $m$  представляет собой целое число от 0 до 3.

[076] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из: алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$ , галогеналкокси, циклоалкокси, циклоалкилалкокси и галогена; или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из алкила, галогена, оксо, алкокси или алкоксиалкила.

[077] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$  и галогена; или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила.

[078] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкиламино, необязательно замещенного  $R^5$ , ди- $(C_1$ - $C_6$ алкил)-амино, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкилтио,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкокси,  $(C_3$ - $C_6$ циклоалкил)- $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила и  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила; или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из  $C_1$ - $C_6$ алкила, галогена, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или  $(C_1$ - $C_6$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила; и каждый  $R^5$  независимо выбран из гидроксила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, amino,  $C_1$ - $C_6$ алкиламино, ди- $C_1$ - $C_6$ алкиламино,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси и  $(C_1$ - $C_6$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкокси.

[079] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкиламино, необязательно замещенного

$R^5$ , ди-( $C_1$ - $C_4$ алкил)-амино, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$ ,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкокси, ( $C_3$ - $C_6$ циклоалкил)- $C_1$ - $C_6$ алкокси, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила и  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила; или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из  $C_1$ - $C_6$ алкила, галогена, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или ( $C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила; и каждый  $R^5$  независимо выбран из гидроксила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, amino,  $C_1$ - $C_4$ алкиламино, ди-( $C_1$ - $C_4$ алкил)-амино,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси и ( $C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкокси.

[080] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$ , галогеналкокси, циклоалкокси, циклоалкилалкокси и галогена; или два заместителя  $R^4$ , взятые вместе, образуют конденсированный гетероциклоалкил или конденсированный гетероарил, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из алкила, галогена, оксо, алкила или алкоксиалкила. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$  и галогена; или два заместителя,  $R^4$  взятые вместе, образуют конденсированный гетероциклоалкил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой алкокси.

[081] В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из: алкила, необязательно замещенного  $SO_2$ -алкилом, алкоксиалкила, алкоксиалкоксиалкила, галогеналкила, галогеналкоксиалкила, циклоалкилалкила и циклоалкоксиалкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из алкила, необязательно замещенного  $SO_2$ -алкилом, алкоксиалкила, галогеналкила, галогеналкоксиалкила, циклоалкилалкила и циклоалкоксиалкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из алкила, алкоксиалкила, галогеналкила и галогеналкоксиалкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из алкила и алкоксиалкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой алкоксиалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой галогеналкоксиалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из: алкила, необязательно замещенного  $SO_2$ -алкилом, галогеналкила, галогеналкоксиалкила, циклоалкилалкила и циклоалкоксиалкила.

[082] В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкила, необязательно замещенного  $SO_2$ -( $C_1$ - $C_6$ алкил), ( $C_1$ - $C_6$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила, ( $C_1$ - $C_6$ алкокси)-( $C_1$ - $C_6$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила, ( $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила, ( $C_3$ - $C_6$ циклоалкил)- $C_1$ - $C_6$ алкила и ( $C_3$ - $C_6$ циклоалкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из: ( $C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила, ( $C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила, ( $C_3$ - $C_6$ циклоалкил)- $C_1$ - $C_6$ алкила и ( $C_3$ - $C_6$ циклоалкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из: ( $C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила и ( $C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из: ( $C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила и ( $C_1$ -

С<sub>4</sub>галогеналкокси)-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила. В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси)-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>3</sup> представляет собой С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>галогеналкокси)-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(циклопропил), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(циклопропил), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(циклопропил) или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(циклопропил). В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>.

[083] В некоторых вариантах осуществления R<sup>2</sup> представляет собой моно- или бициклический гетероциклоалкил или моно- или бициклический гетероарил, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>2</sup> представляет собой моно- или бициклический гетероциклоалкил, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>2</sup> представляет собой моно- или бициклический гетероарил, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими R<sup>6</sup>.

[084] В некоторых вариантах осуществления R<sup>2</sup> представляет собой моно- или бициклический гетероциклоалкил или моно- или бициклический гетероарил, любой из которых может быть необязательно замещен одним - тремя R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>2</sup> представляет собой моно- или бициклический гетероциклоалкил, который может быть необязательно замещен одним - тремя R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>2</sup> представляет собой моно- или бициклический гетероарил, который может быть необязательно замещен одним - тремя R<sup>6</sup>.

[085] В некоторых вариантах осуществления R<sup>2</sup> представляет собой моно- или бициклический гетероциклоалкил или моно- или бициклический гетероарил, любой из которых может быть необязательно замещен одним или двумя R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>2</sup> представляет собой моно- или бициклический гетероциклоалкил, который может быть необязательно замещен одним или двумя R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах

осуществления  $R^2$  представляет собой моно- или бициклический гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или двумя  $R^6$ .

[086] В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой моно- или бициклический гетероциклоалкил или моно- или бициклический гетероарил, любой из которых замещен одним  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой моно- или бициклический гетероциклоалкил, который замещен одним  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой моно- или бициклический гетероарил, который замещен одним  $R^6$ .

[087] В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой моно- или бициклический гетероциклоалкил, который замещен одним  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, конденсированный бициклический гетероциклоалкил, бициклический гетероциклоалкил, соединенный мостиковой связью, или спиробициклический гетероциклоалкил, любой из которых замещен одним  $R^6$ .

[088] В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, который замещен одним  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, который замещен одним  $R^6$ , где гетероциклоалкил представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членное кольцо и содержит 0-2 атома N, 0-2 атома O и 0-1 атом S в кольце. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, который замещен одним  $R^6$ , где гетероциклоалкил представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членное кольцо и содержит 1-2 атома N, 0-2 атома O и 0-1 атом S в кольце. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой азиридирил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиоморфолинил, любой из которых замещен одним  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой азиридирил, азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, любой из которых замещен одним  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой пирролидинил или пиперидинил, любой из которых замещен одним  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой пирролидинил, который замещен одним  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой пиперидинил, который замещен одним  $R^6$ .

[089] В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой конденсированный бициклический гетероциклоалкил, бициклический гетероциклоалкил, соединенный мостиковой связью, или спиробициклический гетероциклоалкил, любой из которых замещен одним  $R^6$ .

[090] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^6$  независимо выбран из гидроксила, гидроксилалкокси, карбоксила, метилкарбоксила, карбоксилалкила, карбоксилалкокси, галогена, алкила, алкокси,  $SO_2R^{8b}$ ,  $C(=O)NHSO_2R^{8b}$ , гетероциклоалкила, циано и тетразолила. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^6$  независимо выбран из гидроксила, карбоксила, карбоксилалкила, карбоксилалкокси,  $SO_2R^{8b}$ ,  $C(=O)NHSO_2R^{8b}$ , гетероциклоалкила и тетразолила. В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  выбран из

карбоксила, карбоксилалкила,  $C(=O)NHSO_2R^{8b}$ , гетероциклоалкила и тетразолила. В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  выбран из карбоксила, карбоксилалкила и гетероциклоалкила.

[091] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^6$  независимо выбран из гидроксила, гидроксиалкокси, карбоксила, метилкарбоксила, карбоксилалкила, карбоксилалкокси, галогена, алкила, алкокси,  $SO_2R^{8b}$ ,  $C(=O)NHSO_2R^{8b}$ , гетероциклоалкила, циано и тетразолила. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^6$  независимо выбран из карбоксила, карбоксилалкила, галогена, алкила,  $SO_2R^{8b}$ ,  $C(=O)NHSO_2R^{8b}$  и тетразолила. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^6$  независимо выбран из карбоксила, карбоксилалкила, галогена, алкила,  $SO_2R^{8b}$ ,  $C(=O)NHSO_2R^{8b}$  и тетразолила. В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой карбоксил.

[092] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^6$  независимо выбран из  $-C(=O)OH$ ,  $-CH_2C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O-C_1-C_6$ алкила,  $-C(=O)NHSO_2R^{8b}$  и тетразолила. В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  выбран из  $-C(=O)OH$ ,  $-CH_2C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O-C_1-C_4$ алкила,  $-C(=O)NHSO_2R^{8b}$  и тетразолила. В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-C(=O)OH$ .

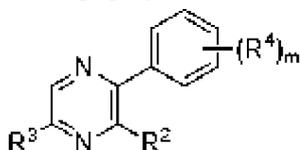
[093] В некоторых вариантах осуществления, если один  $R^6$  представляет собой  $-C(=O)NHSO_2R^{8b}$ , то  $R^{8b}$  выбран из  $C_1-C_6$ алкила, amino,  $C_1-C_4$ алкиламино, ди- $(C_1-C_4$ алкил)-амино. В некоторых вариантах осуществления, если один  $R^6$  представляет собой  $-C(=O)NHSO_2R^{8b}$ , то  $R^{8b}$  выбран из  $C_1-C_4$ алкила, amino,  $C_1-C_4$ алкиламино, ди- $(C_1-C_4$ алкил)-амино. В некоторых вариантах осуществления, если один  $R^6$  представляет собой  $-C(=O)NHSO_2R^{8b}$ , то  $R^{8b}$  выбран из  $-CH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$  и  $-N(CH_3)_2$ .

[094] В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой моно- или бициклический гетероциклоалкил, который замещен одним или несколькими  $R^6$ ; при этом каждый  $R^6$  независимо выбран из гидроксила, карбоксила, карбоксилалкила, карбоксилалкокси,  $SO_2R^{8b}$ ,  $C(=O)NHSO_2R^{8b}$ , гетероциклоалкила и тетразолила; и  $R^{8b}$  выбран из алкила, amino, алкиламино, диалкиламино.

[095] В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, который замещен одним  $R^6$ ; при этом  $R^6$  выбран из карбоксила, карбоксилалкила,  $C(=O)NHSO_2R^{8b}$ , гетероциклоалкила и тетразолила; и  $R^{8b}$  выбран из алкила, amino, алкиламино, диалкиламино.

[096] В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой пиперидинил, который замещен одним  $R^6$ ; и при этом  $R^6$  выбран из карбоксила, карбоксилалкила и гетероциклоалкила.

[097] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (IV),



Формула (IV),

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$m$  представляет собой целое число от 0 до 3;

$R^2$  представляет собой моно- или бициклический гетероциклоалкил, который замещен одним или несколькими  $R^6$ ;

$R^3$  выбран из алкила, необязательно замещенного  $SO_2$ -алкилом, алкоксиалкила, алкоксиалкоксиалкила, галогеналкила, галогеналкоксиалкила, циклоалкилалкила и циклоалкоксиалкила;

каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$ , галогеналкокси, циклоалкокси, циклоалкилалкокси, галогена, алкила и галогеналкила; и

или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из алкила, галогена, оксо, алкокси или алкоксиалкила;

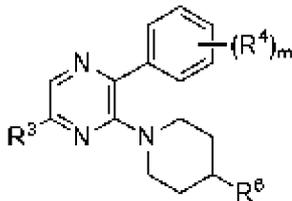
каждый  $R^5$  независимо выбран из гидроксила, алкокси, амина, алкиламино, диалкиламино и галогеналкокси;

каждый  $R^6$  независимо выбран из гидроксила, карбоксила, карбоксилалкила, карбоксилалкокси,  $SO_2R^{8b}$ ,  $C(=O)NHSO_2R^{8b}$ , гетероциклоалкила и тетразолила; и

$R^{8b}$  выбран из алкила, амина, алкиламино, диалкиламино.

[098] В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, который замещен одним  $R^6$ .

[099] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль,



Формула (V).

[0100] В некоторых вариантах осуществления:

$R^3$  выбран из алкила, алкоксиалкила, галогеналкила и галогеналкоксиалкила;

каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, галогеналкокси и галогена;

или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила;

$R^6$  выбран из карбоксила, карбоксилалкила,  $C(=O)NHSO_2R^{8b}$ , гетероциклоалкила и тетразолила; и

$R^{8b}$  выбран из алкила, амина, алкиламино, диалкиламино.

[0101] В некоторых вариантах осуществления:

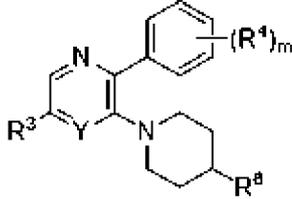
$R^3$  выбран из алкила и алкоксиалкила;

каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, галогеналкокси и галогена;

или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила;  
и

$R^6$  выбран из карбоксила, карбоксилалкила и гетероциклоалкила.

[0102] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (VI),



Формула (VI),

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$m$  представляет собой целое число от 0 до 4;

$Y$  представляет собой N или CH;

$R^3$  выбран из:

$C_1$ - $C_6$ алкила, необязательно замещенного  $SO_2$ -( $C_1$ - $C_6$ алкил),

( $C_1$ - $C_6$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила,

( $C_1$ - $C_6$ алкокси)-( $C_1$ - $C_6$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила,

$C_1$ - $C_6$ галогеналкила,

( $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила,

( $C_3$ - $C_6$ циклоалкил)- $C_1$ - $C_6$ алкила и

( $C_3$ - $C_6$ циклоалкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила;

каждый  $R^4$  независимо выбран из:

$C_1$ - $C_6$ алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,

$C_1$ - $C_6$ алкиламино, необязательно замещенного  $R^5$ ,

ди-( $C_1$ - $C_6$ алкил)-амино, необязательно замещенного  $R^5$ ,

$SO_2R^{8a}$ ,

$C_1$ - $C_6$ алкилтио,

$C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,

$C_3$ - $C_6$ циклоалкокси,

( $C_3$ - $C_6$ циклоалкил)- $C_1$ - $C_6$ алкокси,

галогена,

$C_1$ - $C_6$ алкила и

$C_1$ - $C_6$ галогеналкила;

или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из  $C_1$ - $C_6$ алкила, галогена, оксо,  $C_1$ - $C_6$ алкокси или ( $C_1$ - $C_6$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила;

каждый  $R^5$  независимо выбран из гидроксила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, амина,  $C_1$ -

С<sub>6</sub>алкиламино, ди-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкиламино, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкокси и (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси)-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси;  
 R<sup>6</sup> выбран из -C(=O)ОН, -CH<sub>2</sub>C(=O)ОН, -C(=O)О-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, -C(=O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>8b</sup> и тетразолила;

каждый из R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> независимо выбран из С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, амина, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкиламино, ди-(С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил)-амино.

[0103] В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> выбран из: С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>алкила, (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси)-С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>алкила, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкила и (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>галогеналкокси)-С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>алкила. В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> выбран из: (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси)-С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>алкила и (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>галогеналкокси)-С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>алкила. В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> выбран из: (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси)-С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>алкила и (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>галогеналкокси)-С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>алкила. В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси)-С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>галогеналкокси)-С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой СН.

[0104] В некоторых вариантах осуществления:

Y представляет собой N или СН;

R<sup>3</sup> выбран из: С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси)-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкила, (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>галогеналкокси)-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, (С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкил)-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила и (С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкокси)-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила;

каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из: С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси, необязательно замещенного R<sup>5</sup>, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкиламино, необязательно замещенного R<sup>5</sup>, ди-(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкил)-амино, необязательно замещенного R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкокси, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкокси, (С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкил)-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси, галогена, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила и С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкила;

или два заместителя R<sup>4</sup> при смежных атомах углерода из R<sup>1</sup> взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, галогена, оксо, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси или (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси)-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила;

каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из гидроксила, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси, амина, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкиламино, ди-(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкил)-амино, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкокси и (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси)-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси;

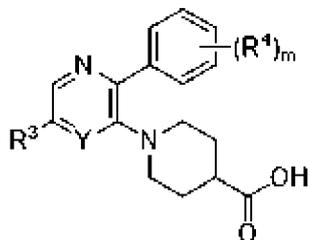
R<sup>6</sup> выбран из -C(=O)ОН, -CH<sub>2</sub>C(=O)ОН, -C(=O)О-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкила, -C(=O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>8b</sup> и тетразолила;

каждый из R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> независимо выбран из С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, амина, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкиламино, ди-(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкил)-амино.

[0105] В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> выбран из: С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>алкила, (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси)-С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>алкила, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкила и (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>галогеналкокси)-С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>алкила. В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> выбран из: (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси)-С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>алкила и (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>галогеналкокси)-С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>алкила. В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> выбран из: (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси)-С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>алкила и (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>галогеналкокси)-С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>алкила. В некоторых вариантах осуществления R<sup>3</sup> представляет собой (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси)-С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>алкил. В некоторых вариантах

осуществления  $R^3$  представляет собой  $(C_1-C_4\text{галогеналкокси})-C_3-C_6\text{алкил}$ . В некоторых вариантах осуществления  $Y$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $Y$  представляет собой CH.

[0106] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (VI-1),



Формула (VI-1),

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$m$  представляет собой целое число от 0 до 4;

$Y$  представляет собой N или CH;

$R^3$  выбран из:  $C_1-C_6\text{алкила}$ ,  $(C_1-C_4\text{алкокси})-C_1-C_6\text{алкила}$ ,  $C_1-C_6\text{галогеналкила}$ ,  $(C_1-C_4\text{галогеналкокси})-C_1-C_6\text{алкила}$ ,  $(C_3-C_6\text{циклоалкил})-C_1-C_6\text{алкила}$  и  $(C_3-C_6\text{циклоалкокси})-C_1-C_6\text{алкила}$ ;

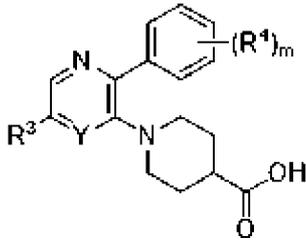
каждый  $R^4$  независимо выбран из:  $C_1-C_6\text{алкокси}$ , необязательно замещенного  $R^5$ ,  $C_1-C_4\text{алкиламино}$ , необязательно замещенного  $R^5$ , ди- $(C_1-C_4\text{алкил})\text{-амино}$ , необязательно замещенного  $R^5$ ,  $C_1-C_6\text{галогеналкокси}$ ,  $C_3-C_6\text{циклоалкокси}$ ,  $(C_3-C_6\text{циклоалкил})-C_1-C_6\text{алкокси}$ , галогена,  $C_1-C_6\text{алкила}$  и  $C_1-C_6\text{галогеналкила}$ ;

или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного 5-членного гетероциклоалкила или конденсированного 5-членного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из  $C_1-C_6\text{алкила}$ , галогена, оксо,  $C_1-C_6\text{алкокси}$  или  $(C_1-C_4\text{алкокси})-C_1-C_6\text{алкила}$ ;

каждый  $R^5$  независимо выбран из гидроксила,  $C_1-C_6\text{алкокси}$ , амино,  $C_1-C_4\text{алкиламино}$ , ди- $(C_1-C_4\text{алкил})\text{-амино}$ ,  $C_1-C_6\text{галогеналкокси}$  и  $(C_1-C_4\text{алкокси})-C_1-C_6\text{алкокси}$ .

[0107] В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из:  $C_3-C_6\text{алкила}$ ,  $(C_1-C_4\text{алкокси})-C_3-C_6\text{алкила}$ ,  $C_3-C_6\text{галогеналкила}$  и  $(C_1-C_4\text{галогеналкокси})-C_3-C_6\text{алкила}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из:  $(C_1-C_4\text{алкокси})-C_3-C_6\text{алкила}$  и  $(C_1-C_4\text{галогеналкокси})-C_3-C_6\text{алкила}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из:  $(C_1-C_4\text{алкокси})-C_3-C_6\text{алкила}$  и  $(C_1-C_4\text{галогеналкокси})-C_3-C_6\text{алкила}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $(C_1-C_4\text{алкокси})-C_3-C_6\text{алкил}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $(C_1-C_4\text{галогеналкокси})-C_3-C_6\text{алкил}$ . В некоторых вариантах осуществления  $Y$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $Y$  представляет собой CH.

[0108] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (VI-2),



Формула (VI-2),

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$m$  представляет собой целое число от 0 до 4;

$Y$  представляет собой N или CH;

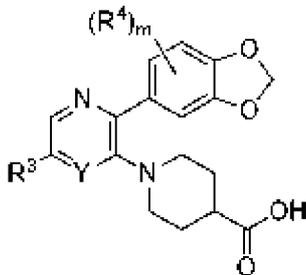
$R^3$  выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила и  $(C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила;

каждый  $R^4$  независимо выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкокси, галогена,  $C_1$ - $C_4$ алкила и  $C_1$ - $C_4$ галогеналкила;

или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного 5-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 атома O, или конденсированного 5-членного гетероарила, содержащего 1 атом O и 0 или 1 атом N, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из  $C_1$ - $C_4$ алкила, галогена,  $C_1$ - $C_4$ алкокси или  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_1$ - $C_4$ алкила.

[0109] В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из:  $C_3$ - $C_6$ алкила,  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила,  $C_3$ - $C_6$ галогеналкила и  $(C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из:  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила и  $(C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из:  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила и  $(C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $(C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $Y$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $Y$  представляет собой CH.

[0110] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (VI-3),



Формула (VI-3),

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$m$  представляет собой целое число от 0 до 2;

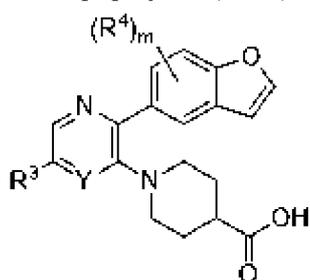
$Y$  представляет собой N или CH;

$R^3$  выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила и  $(C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила; и

каждый  $R^4$  независимо выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкокси, галогена,  $C_1$ - $C_4$ алкила и  $C_1$ - $C_4$ галогеналкила.

[0111] В некоторых вариантах осуществления  $m$  равняется 0 или 1; и  $R^4$  выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкокси и галогена. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из:  $C_3$ - $C_6$ алкила,  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила,  $C_3$ - $C_6$ галогеналкила и  $(C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из:  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила и  $(C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из:  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила и  $(C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $(C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $Y$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $Y$  представляет собой CH.

[0112] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (VI-4),



Формула (VI-4),

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$m$  представляет собой целое число от 0 до 2;

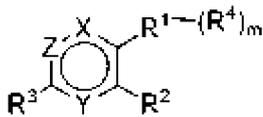
$Y$  представляет собой N или CH;

$R^3$  выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила и  $(C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила; и

каждый  $R^4$  независимо выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкокси, галогена,  $C_1$ - $C_4$ алкила и  $C_1$ - $C_4$ галогеналкила.

[0113] В некоторых вариантах осуществления  $m$  равняется 0 или 1; и  $R^4$  выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкокси и галогена. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из:  $C_3$ - $C_6$ алкила,  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила,  $C_3$ - $C_6$ галогеналкила и  $(C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из:  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила и  $(C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  выбран из:  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила и  $(C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $(C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $Y$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $Y$  представляет собой CH.

[0114] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I),



(I),

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$m$  представляет собой целое число от 0 до 4;

X выбран из CH и N;

Y выбран из CH, S, O и N;

Z выбран из связи и CR<sup>7</sup>;

R<sup>1</sup> выбран из арила и гетероарила,

R<sup>2</sup> представляет собой моно- или бициклический гетероциклоалкил или моно- или бициклический гетероарил, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими R<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> выбран из:

алкила, необязательно замещенного SO<sub>2</sub>-алкилом,

алкоксиалкила,

галогеналкила,

галогеналкоксиалкила,

циклоалкилалкила и

циклоалкоксиалкила;

каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из:

алкокси, необязательно замещенного R<sup>5</sup>,

SO<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>,

галогеналкокси,

циклоалкокси,

циклоалкилалкокси и

галогена,

или два заместителя R<sup>4</sup>, взятые вместе, образуют конденсированный гетероциклоалкил или конденсированный гетероарил, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из алкила, галогена, оксо, алкила или алкоксиалкила;

каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из гидроксила, алкокси, амина, алкиламино, диалкиламино и галогеналкокси;

каждый R<sup>6</sup> независимо выбран из гидроксила, гидроксилалкокси, карбоксила, метилкарбоксила, карбоксилалкила, карбоксилалкокси, галогена, алкила, алкокси, SO<sub>2</sub>R<sup>8b</sup>, C(=O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>8b</sup>, гетероциклоалкила, циано и тетразолила;

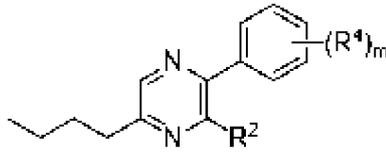
R<sup>7</sup> выбран из водорода и галогена; и

каждый из R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> независимо выбран из алкила, амина, алкиламино и

диалкиламино;

где X и Y не представляют собой одновременно СН.

[0115] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (II),



(II),

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

m представляет собой целое число от 0 до 3;

R<sup>2</sup> представляет собой моно- или бициклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R<sup>6</sup>;

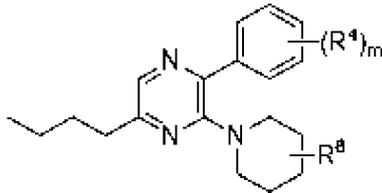
каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из алкокси, необязательно замещенного R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8a</sup> и галогена; или два заместителя R<sup>4</sup>, взятые вместе, образуют конденсированный гетероциклоалкил или гетероарил;

R<sup>5</sup> выбран из алкокси, amino, алкиламино, диалкиламино;

каждый R<sup>6</sup> независимо выбран из карбоксила, карбоксилалкила, галогена, алкила, SO<sub>2</sub>R<sup>8b</sup>, C(=O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>8b</sup> и тетразолила; и

каждый из R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> независимо выбран из алкила, amino, алкиламино, диалкиламино.

[0116] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (III),



(III),

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

m представляет собой целое число от 0 до 3;

каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из алкокси, необязательно замещенного R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8a</sup> и галогена; или два заместителя R<sup>4</sup>, взятые вместе, образуют конденсированный гетероциклоалкил или гетероарил;

R<sup>5</sup> выбран из алкокси, amino, алкиламино, диалкиламино;

R<sup>6</sup> выбран из карбоксила, карбоксилалкила, галогена, алкила, SO<sub>2</sub>R<sup>8b</sup>, C(=O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>8b</sup> и тетразолила; и

каждый из R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> независимо выбран из алкила, amino, алкиламино, диалкиламино.

[0117] Также предусмотрены варианты осуществления, где любой вышеупомянутый вариант осуществления может быть объединен с любым одним или несколькими такими

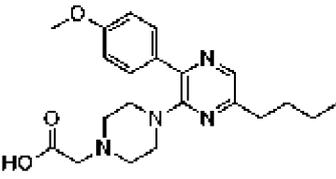
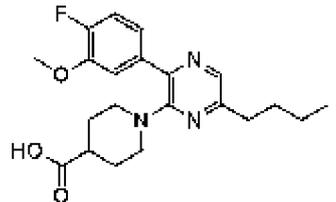
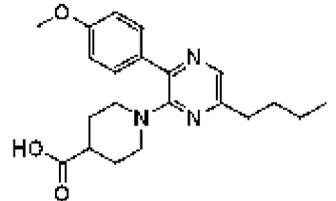
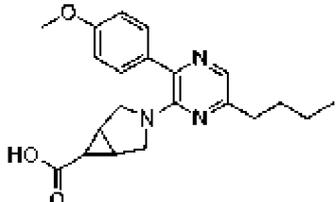
вариантами осуществления, при условии что комбинация не является взаимоисключающей.

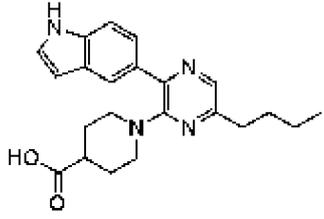
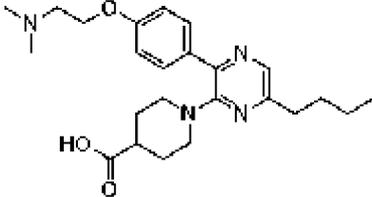
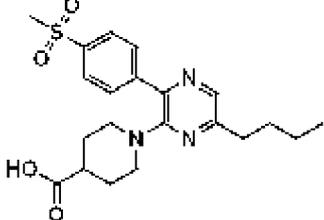
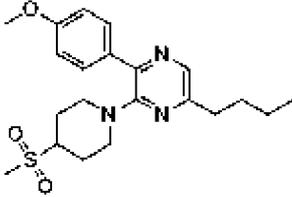
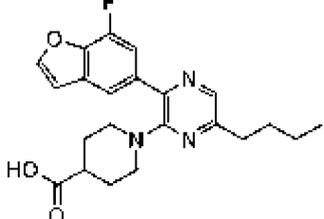
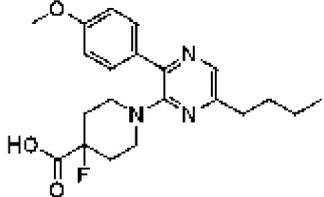
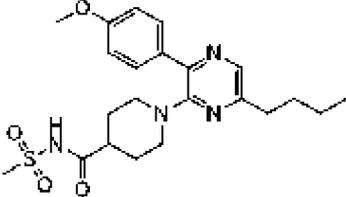
[0118] При использовании в данном документе два варианта осуществления являются “взаимоисключающими”, если один определяется как нечто, которое отличается от другого. Например, вариант осуществления, где две группы объединяются с образованием циклоалкила, является взаимоисключающим с вариантом осуществления, в котором одна группа представляет собой этил, другая группа представляет собой водород. Аналогично вариант осуществления, где одна группа представляет собой  $\text{CH}_2$ , является взаимоисключающим с вариантом осуществления, где та же группа представляет собой  $\text{NH}$ .

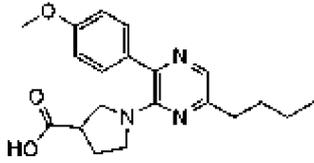
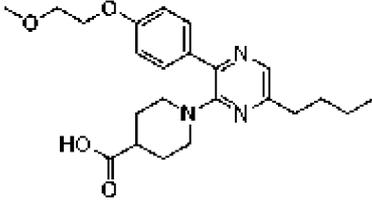
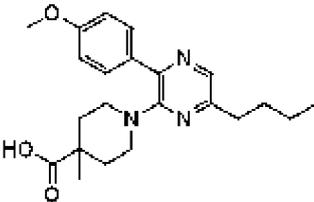
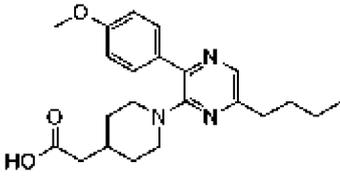
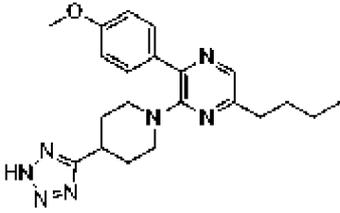
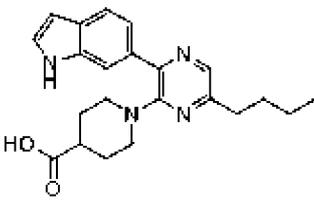
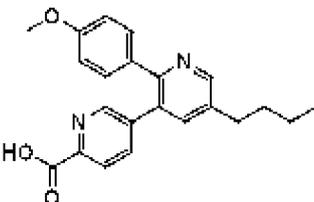
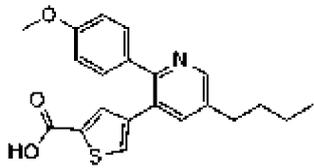
[0119] Другими словами, любая комбинация групп, описанных выше для разных переменных, рассматривается в данном документе. По всему описанию группы и их заместители выбираются специалистом в области техники для обеспечения стабильных структурных единиц и соединений.

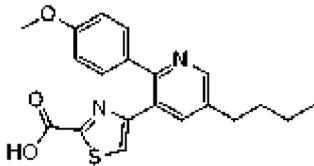
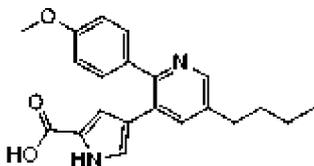
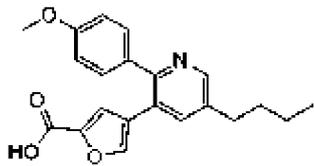
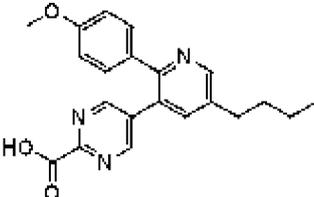
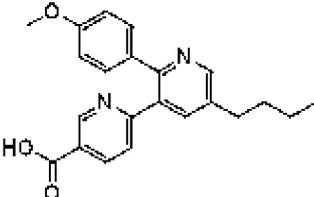
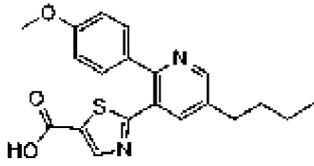
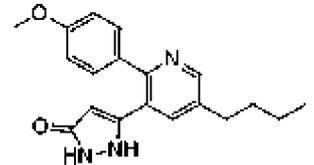
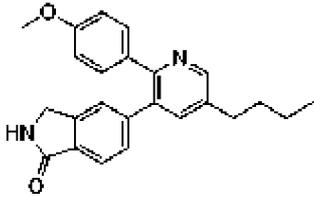
[0120] Иллюстративные соединения по настоящему изобретению включают соединения, описанные в следующей таблице.

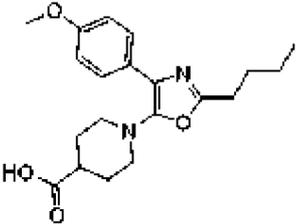
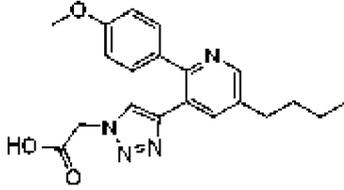
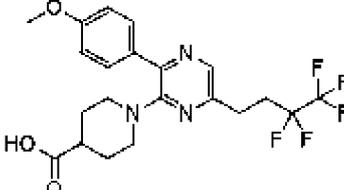
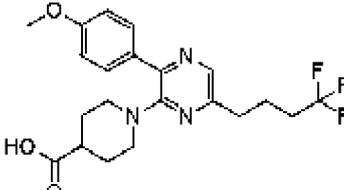
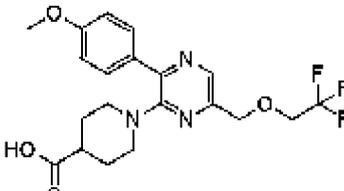
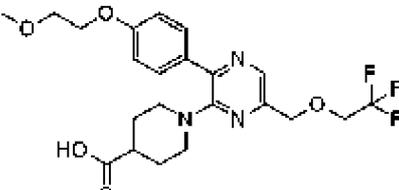
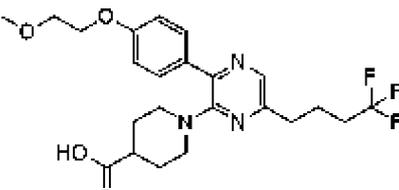
**Таблица 1.**

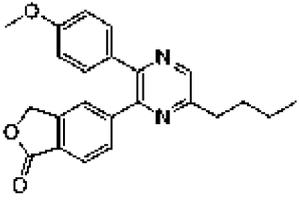
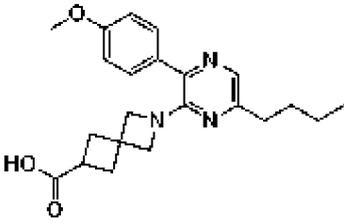
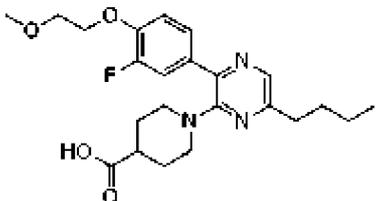
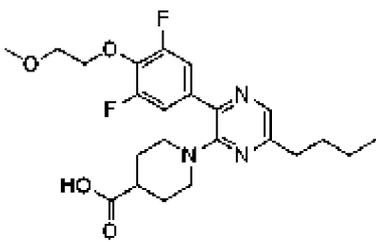
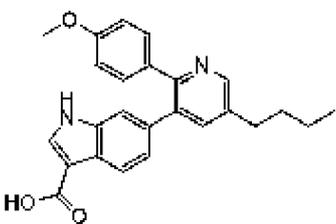
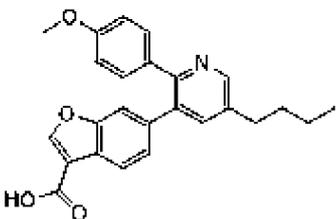
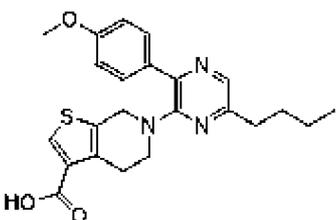
№ соединения	Структура	Название
1		2-(4-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусная кислота
2		1-(6-бутил-3-(4-фтор-3-метоксифенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
3		1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
4		3-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота

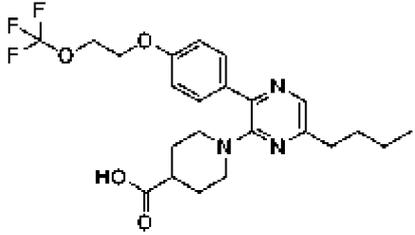
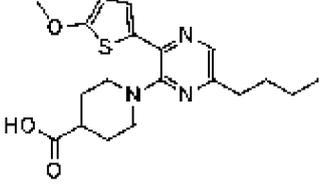
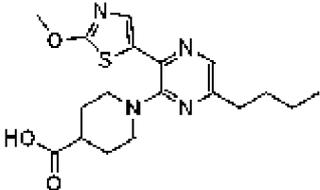
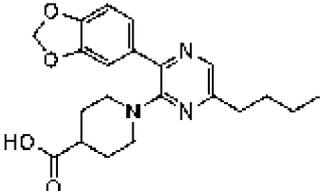
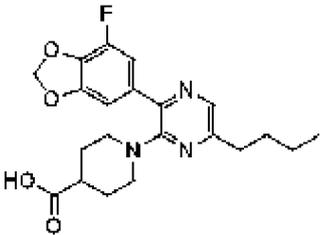
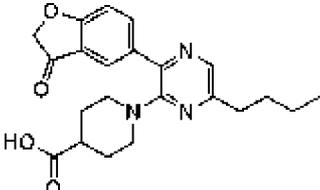
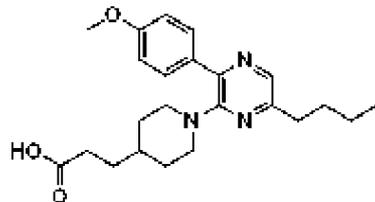
5		1-(6-бутил-3-(1H-индол-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
6		1-(6-бутил-3-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
7		1-(6-бутил-3-(4-(метилсульфонил)фенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
8		5-бутил-2-(4-метоксифенил)-3-(4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)пиразин
9		1-(6-бутил-3-(7-фторбензофуран-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
10		1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)-4-фторпиперидин-4-карбоновая кислота
11		1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)-N-(метилсульфонил)пиперидин-4-карбоксамид

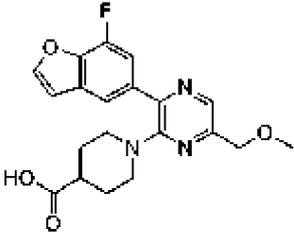
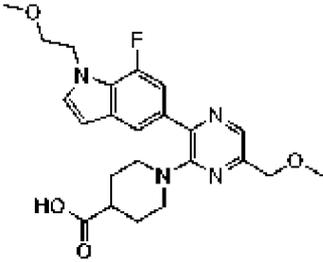
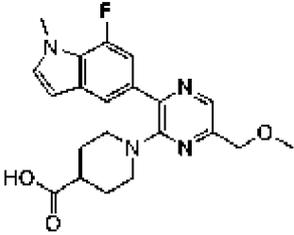
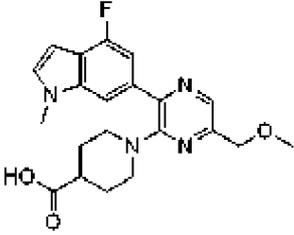
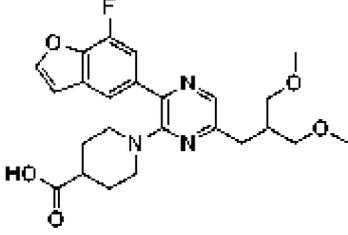
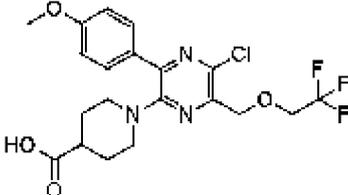
12		1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота
13		1-(6-бутил-3-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
14		1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновая кислота
15		2-(1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)уксусная кислота
16		3-(4-(2H-тетразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-5-бутил-2-(4-метоксифенил)пиразин
17		1-(6-бутил-3-(1H-индол-6-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
18		5'-бутил-2'-(4-метоксифенил)[3,3'-бипиридин]-6-карбоновая кислота
19		4-(5-бутил-2-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил)тиофен-2-карбоновая кислота

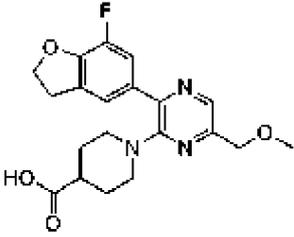
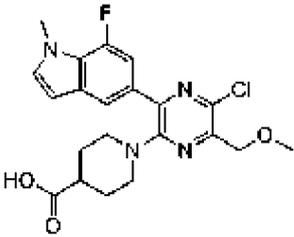
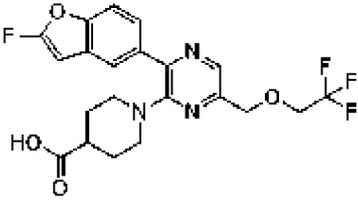
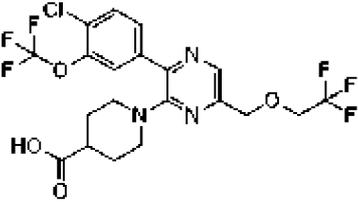
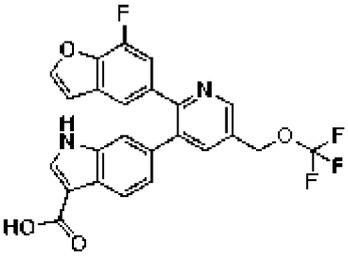
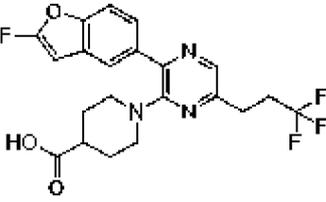
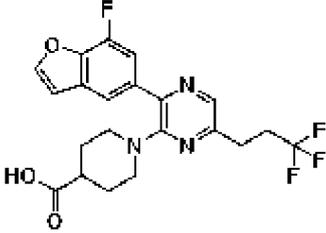
20		4-(5-бутил-2-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил)тиазол-2-карбоновая кислота
21		4-(5-бутил-2-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1H-пиррол-2-карбоновая кислота
22		4-(5-бутил-2-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил)фуран-2-карбоновая кислота
23		5-(5-бутил-2-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил)пиримидин-2-карбоновая кислота
24		5'-бутил-2'-(4-метоксифенил)[2,3'-бипиридин]-5-карбоновая кислота
25		2-(5-бутил-2-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил)тиазол-5-карбоновая кислота
26		5-(5-бутил-2-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он
27		5-(5-бутил-2-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он

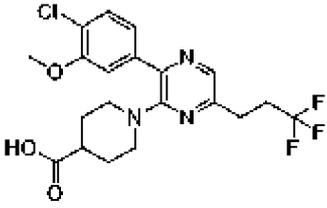
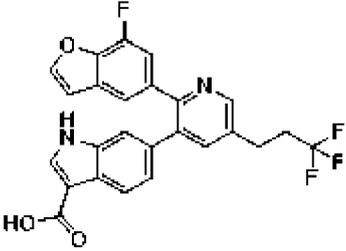
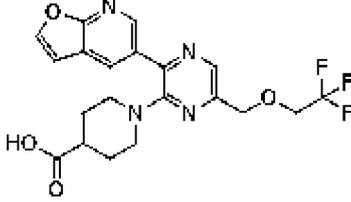
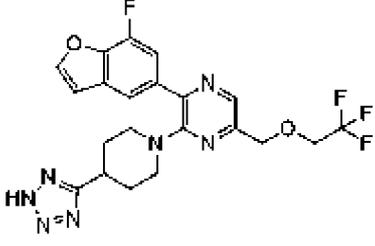
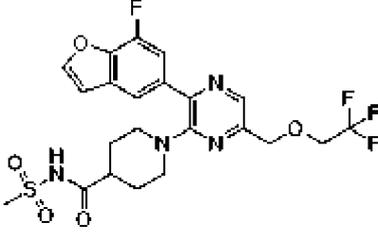
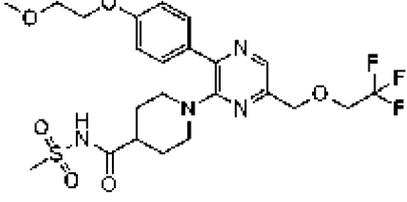
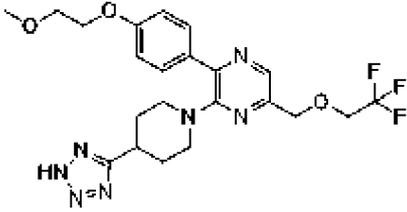
28		1-(2-бутил-4-(4-метоксифенил)оксазол-5-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
29		2-(4-(5-бутил-2-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)уксусная кислота
30		1-(3-(4-метоксифенил)-6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
31		1-(3-(4-метоксифенил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
32		1-(3-(4-метоксифенил)-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
33		1-(3-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
34		1-(3-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

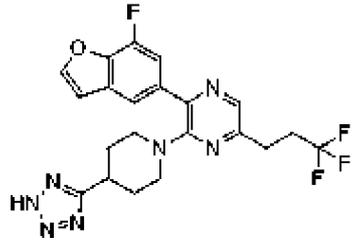
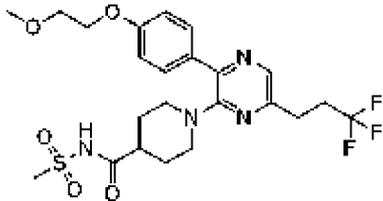
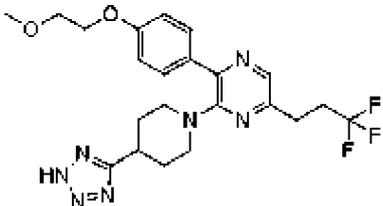
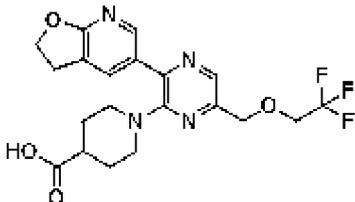
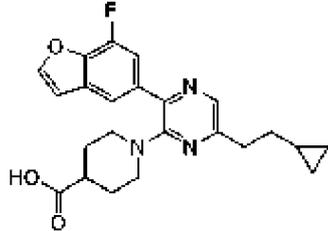
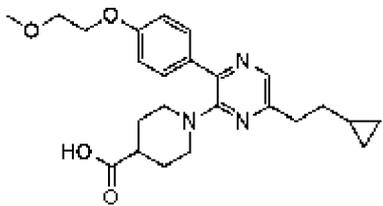
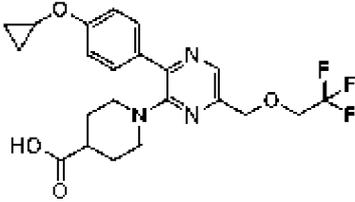
35		5-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пирозин-2-ил)изобензофуран-1(3H)-он
36		2-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пирозин-2-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоновая кислота
37		1-(6-бутил-3-(3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
38		1-(6-бутил-3-(3,5-дифтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
39		6-(5-бутил-2-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил)-1H-индол-3-карбоновая кислота
40		6-(5-бутил-2-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил)бензофуран-3-карбоновая кислота
41		6-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пирозин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-3-карбоновая кислота

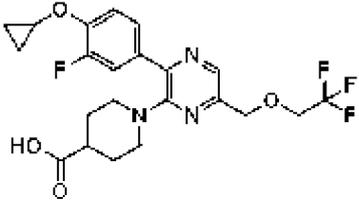
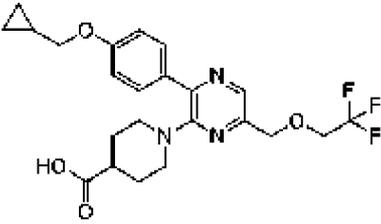
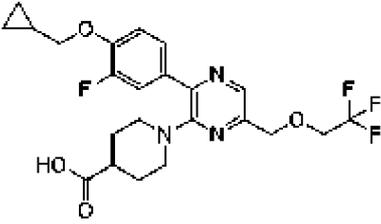
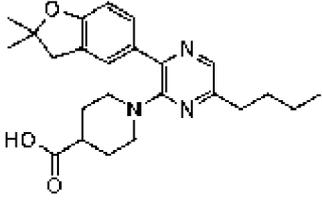
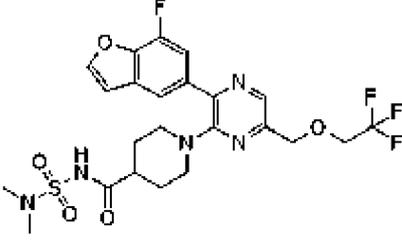
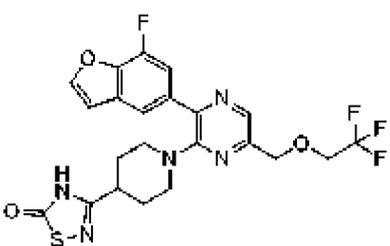
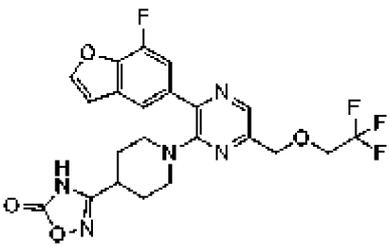
42		1-(6-бутил-3-(4-(2-(трифторметокси)этокси)фенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
43		1-(6-бутил-3-(5-метокситиофен-2-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
44		1-(6-бутил-3-(2-метокситиазол-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
45		1-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-бутилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
46		1-(6-бутил-3-(7-фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
47		1-(6-бутил-3-(3-оксо-2,3-дигидробензофуран-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
48		3-(1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропановая кислота

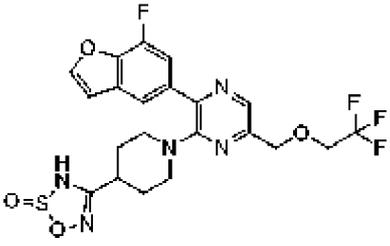
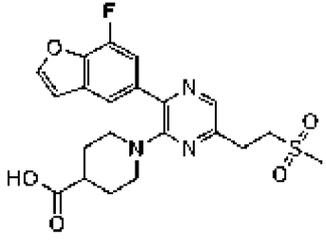
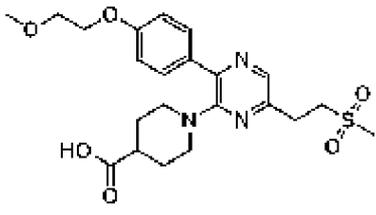
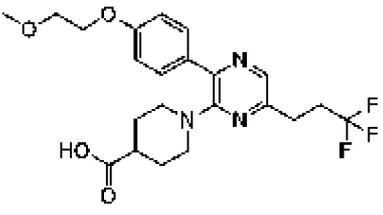
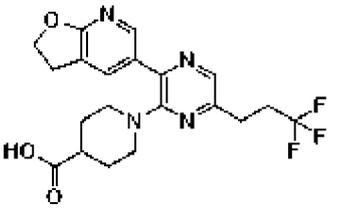
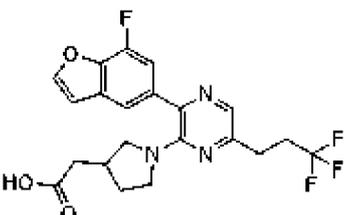
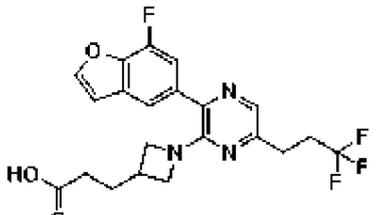
49		1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(метоксиметил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
50		1-(3-(7-фтор-1-(2-метоксиэтил)-1H-индол-5-ил)-6-(метоксиметил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
51		1-(3-(7-фтор-1-метил-1H-индол-5-ил)-6-(метоксиметил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
52		1-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индол-6-ил)-6-(метоксиметил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
53		1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3-метокси-2-(метоксиметил)пропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
54		1-(5-хлор-3-(4-метоксифенил)-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

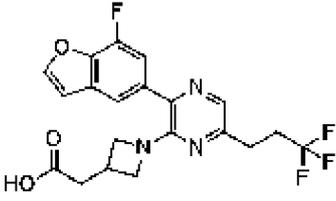
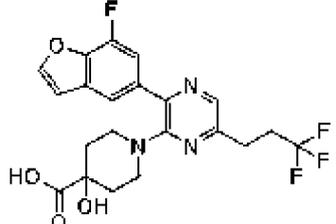
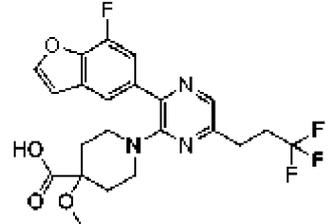
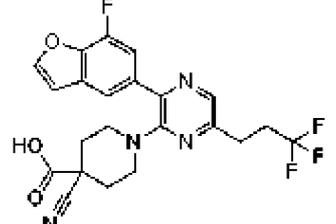
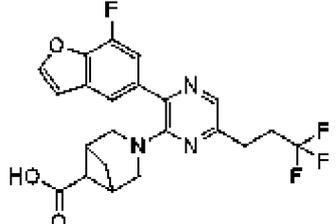
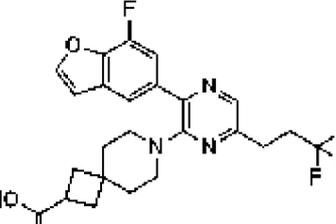
55		1-(3-(7-фтор-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-6-(метоксиметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
56		1-(5-хлор-3-(7-фтор-1-метил-1Н-индол-5-ил)-6-(метоксиметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
57		1-(3-(2-фторбензофуран-5-ил)-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
58		1-(3-(4-хлор-3-(трифторметокси)фенил)-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
59		6-(2-(7-фторбензофуран-5-ил)-5-((трифторметокси)метил)пиридин-3-ил)-1Н-индол-3-карбоновая кислота
60		1-(3-(2-фторбензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
61		1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

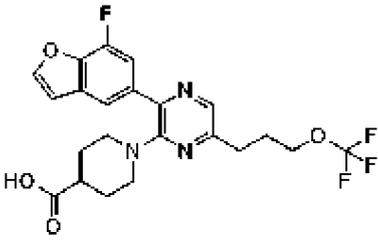
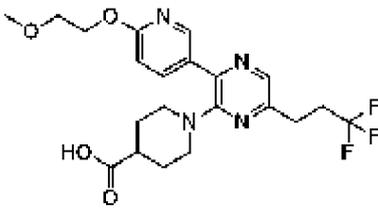
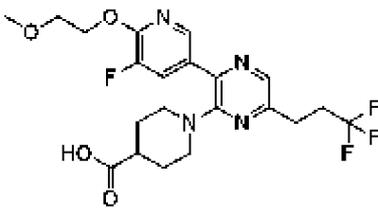
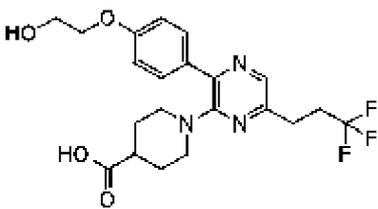
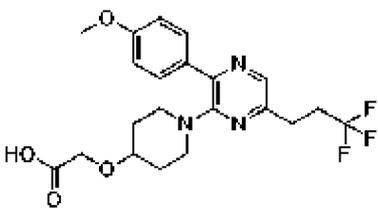
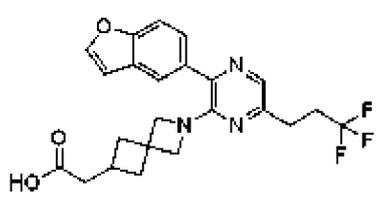
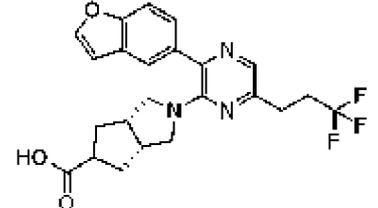
62		1-(3-(4-хлор-3-метоксифенил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
63		6-(2-(7-фторбензофуран-5-ил)-5-(3,3,3-трифторпропил)пиридин-3-ил)-1H-индол-3-карбоновая кислота
64		1-(3-(фууро[2,3-b]пиридин-5-ил)-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
65		3-(4-(2H-тетразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(7-фторбензофуран-5-ил)-5-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин
66		1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)-N-(метилсульфонил)пиперидин-4-карбоксамид
67		1-(3-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)-N-(метилсульфонил)пиперидин-4-карбоксамид
68		3-(4-(2H-тетразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-5-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин

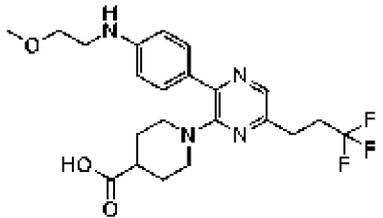
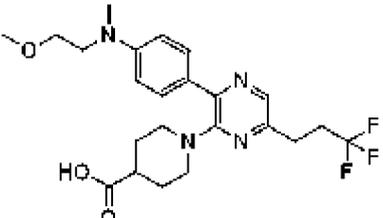
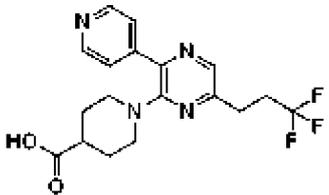
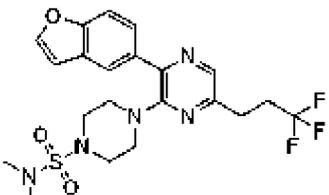
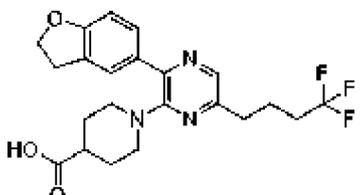
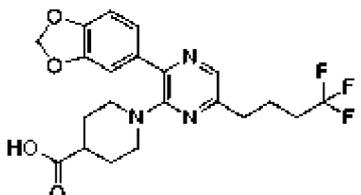
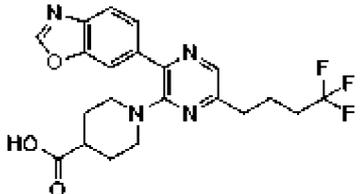
69		3-(4-(2H-тетразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(7-фторбензофуран-5-ил)-5-(3,3,3-трифторпропил)пиразин
70		1-(3-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)-N-(метилсульфонил)пиперидин-4-карбоксамид
71		3-(4-(2H-тетразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-5-(3,3,3-трифторпропил)пиразин
72		1-(3-(2,3-дигидрофуоро[2,3-б]пиридин-5-ил)-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
73		1-(6-(2-циклопропилэтил)-3-(7-фторбензофуран-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
74		1-(6-(2-циклопропилэтил)-3-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
75		1-(3-(4-циклопропоксифенил)-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

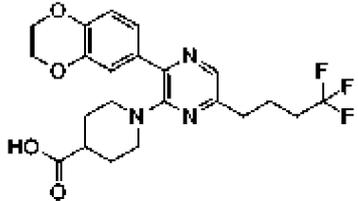
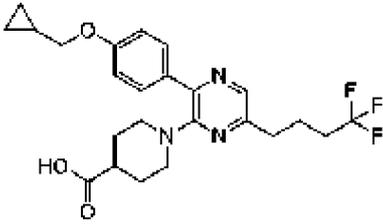
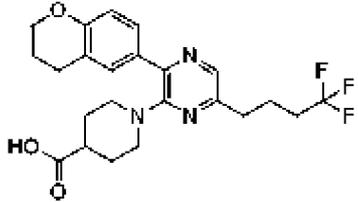
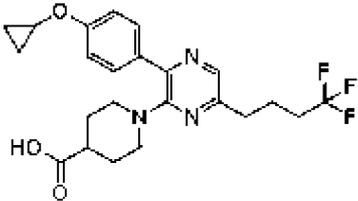
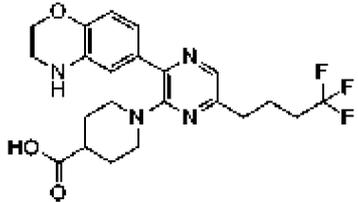
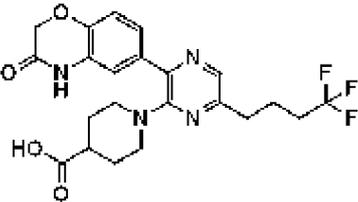
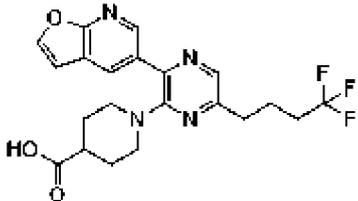
76		1-(3-(4-циклопропокси-3-фторфенил)-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота
77		1-(3-(4-(циклопропилметокси)фенил)-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота
78		1-(3-(4-(циклопропилметокси)-3-фторфенил)-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота
79		1-(6-бутил-3-(2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
80		N-(N,N-диметилсульфамоил)-1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиперидин-4-карбоксамид
81		3-(1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиперидин-4-ил)-1,2,4-тиадиазол-5(4H)-он
82		3-(1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

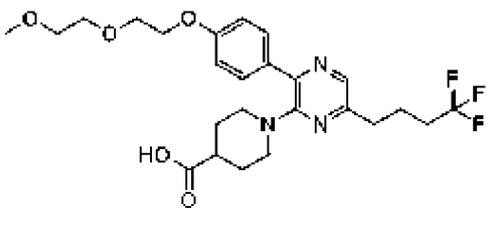
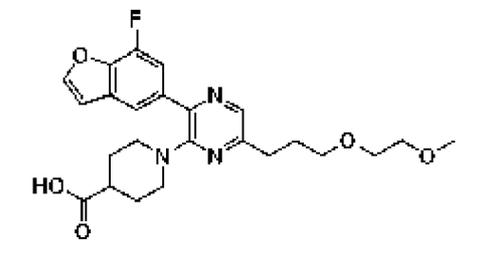
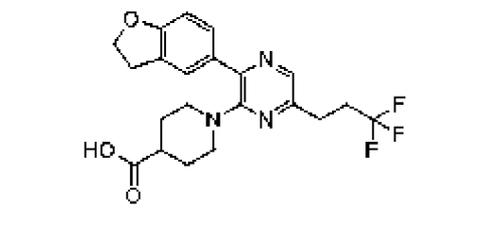
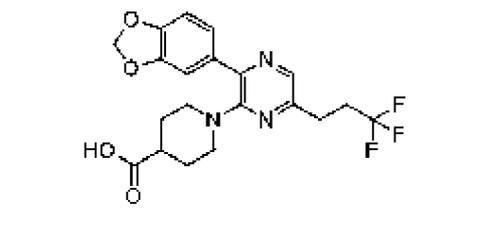
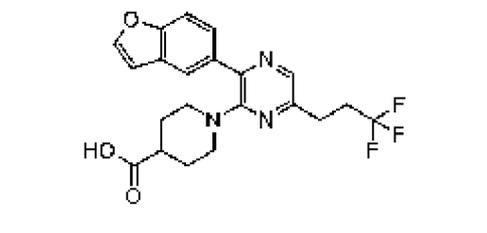
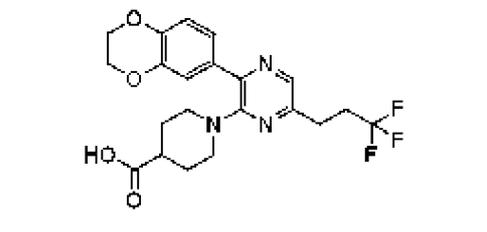
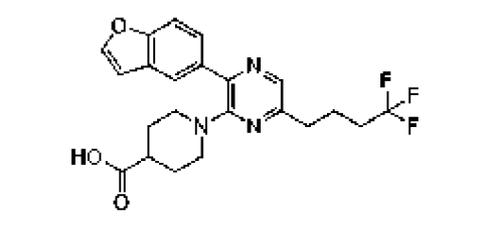
83		4-(1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-ил)-3Н-1,2,3,5-оксатиадиазол-2-оксид
84		1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(2-(метилсульфонил)этил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
85		1-(3-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-6-(2-(метилсульфонил)этил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
86		1-(3-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
87		1-(3-(2,3-дигидрофууро[2,3-b]пиридин-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
88		2-(1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пирозин-2-ил)пирролидин-3-ил)уксусная кислота
89		3-(1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пирозин-2-ил)азетидин-3-ил)пропановая кислота

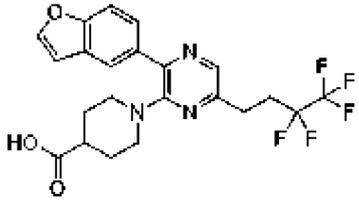
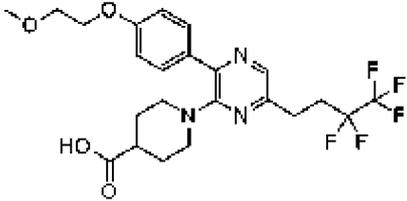
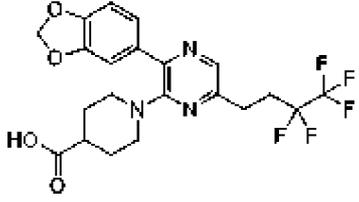
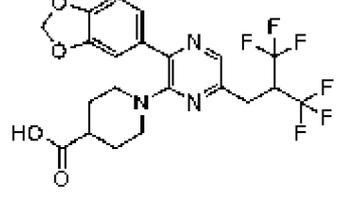
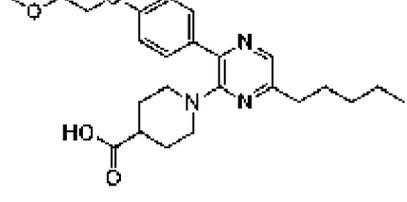
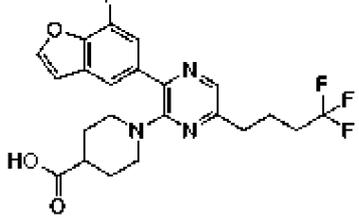
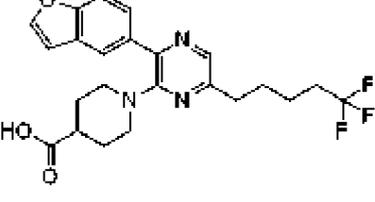
90		2-(1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)азетидин-3-ил)уксусная кислота
91		1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-карбоновая кислота
92		1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)-4-метоксипиперидин-4-карбоновая кислота
93		4-циано-1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
94		3-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновая кислота
95		7-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоновая кислота

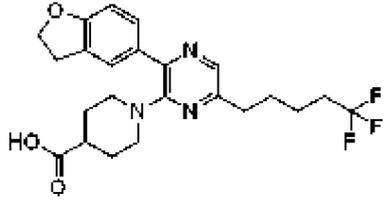
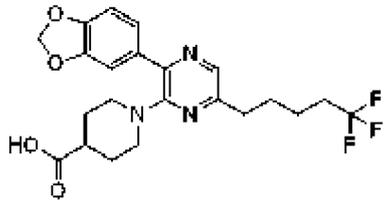
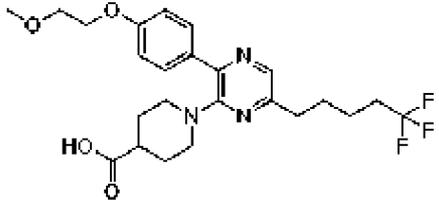
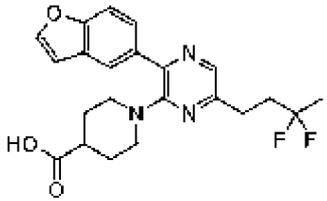
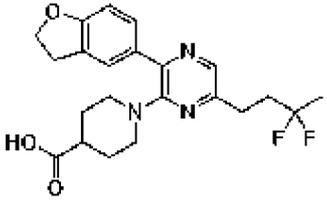
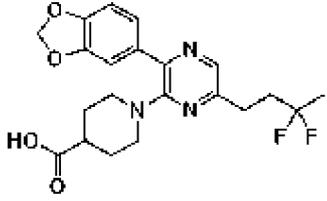
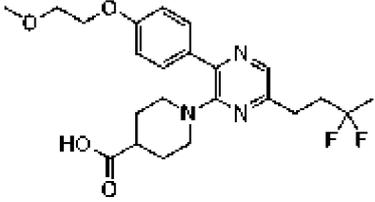
96		1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3-(трифторметокси)пропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
97		1-(3-(6-(2-метоксиэтокси)пиадин-3-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
98		1-(3-(5-фтор-6-(2-метоксиэтокси)пиадин-3-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
99		1-(3-(4-(2-гидроксиэтокси)фенил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
100		2-((1-(3-(4-метоксифенил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-ил)окси)уксусная кислота
101		2-(2-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)уксусная кислота
102		(3aR,6aS)-2-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-карбоновая кислота

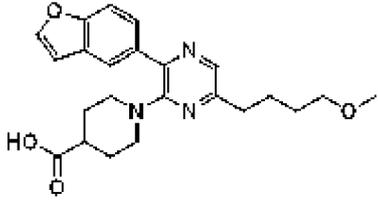
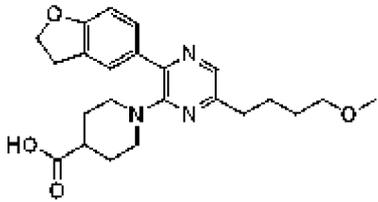
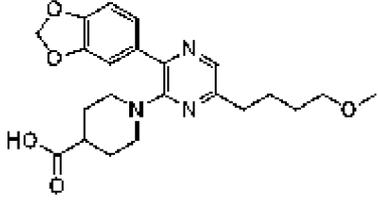
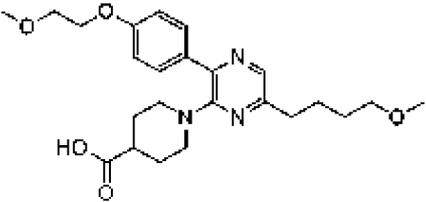
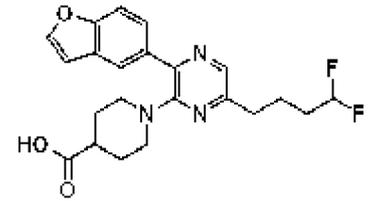
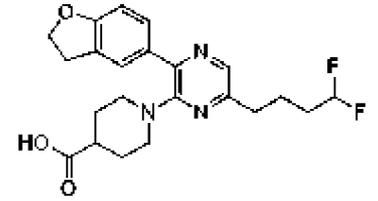
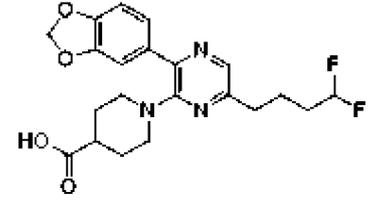
103		1-(3-(4-((2-метоксиэтил)амино)фенил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
104		1-(3-(4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)фенил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
105		1-(3-(пиридин-4-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
106		4-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)-N,N-диметилпиперазин-1-сульфонамид
107		1-(3-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
108		1-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
109		1-(3-(бензо[d]оксазол-6-ил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

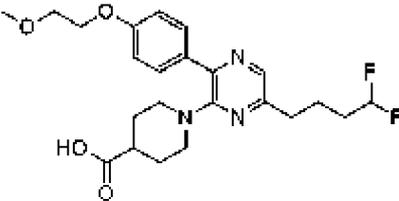
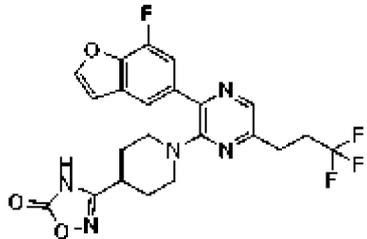
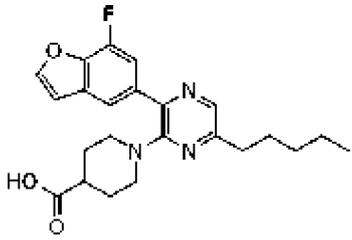
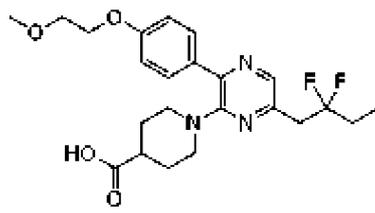
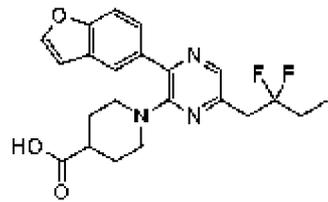
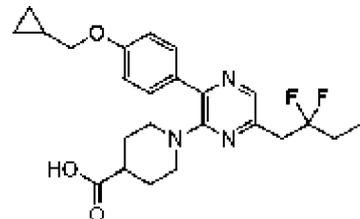
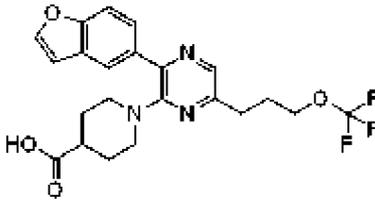
110		1-(3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
111		1-(3-(4-(циклопропилметокси)фенил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
112		1-(3-(хроман-6-ил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
113		1-(3-(4-циклопропоксифенил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
114		1-(3-(3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
115		1-(3-(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
116		1-(3-(фуоро[2,3-в]пиридин-5-ил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

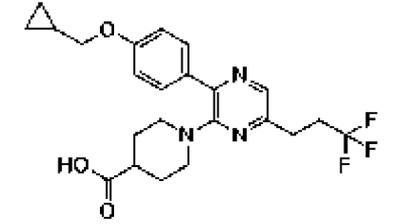
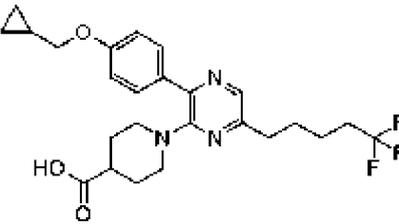
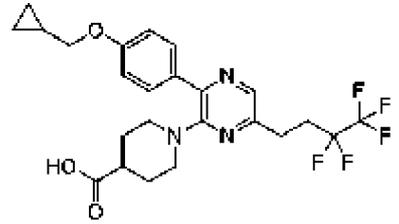
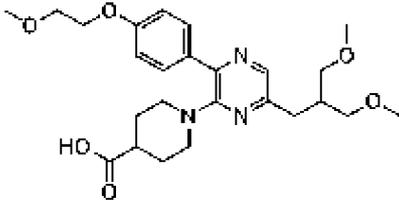
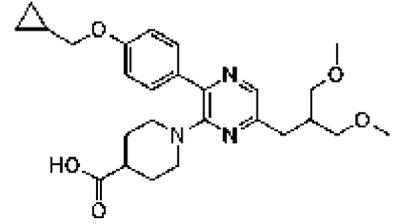
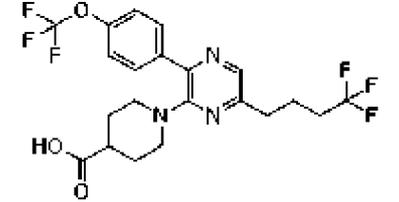
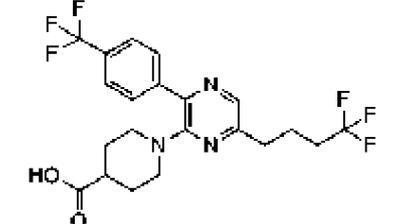
117		1-(3-(4-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)фенил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиперидин-4-карбоновая кислота
118		1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3-(2-метоксиэтокси)пропил)пиперидин-4-карбоновая кислота
119		1-(3-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-карбоновая кислота
120		1-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-карбоновая кислота
121		1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-карбоновая кислота
122		1-(3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-карбоновая кислота
123		1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиперидин-4-карбоновая кислота

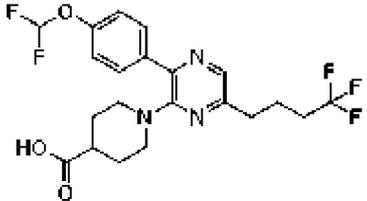
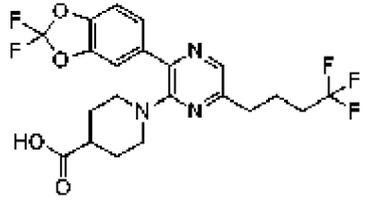
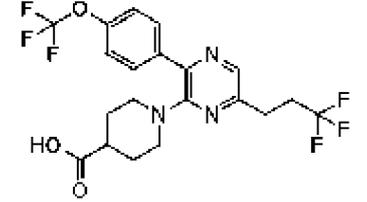
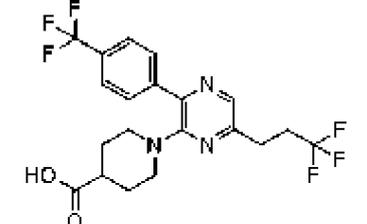
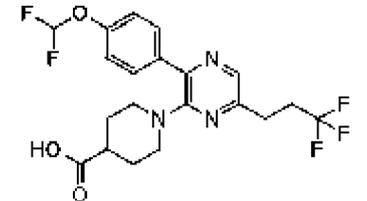
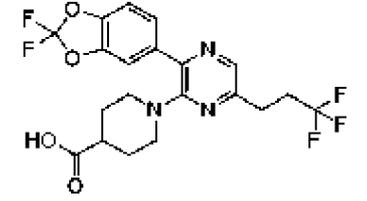
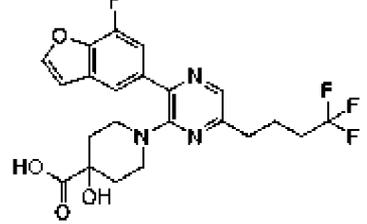
124		1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
125		1-(3-(4-(2-метоксиэтоксифенил)-6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
126		1-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
127		1-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3,3,3-трифтор-2-(трифторметил)пропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
128		1-(3-(4-(2-метоксиэтоксифенил)-6-пентилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
129		1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
130		1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(5,5,5-трифторпентил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

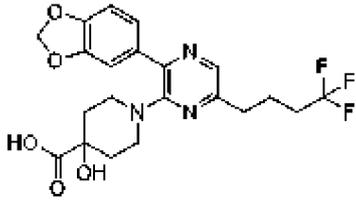
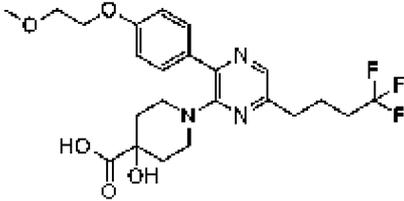
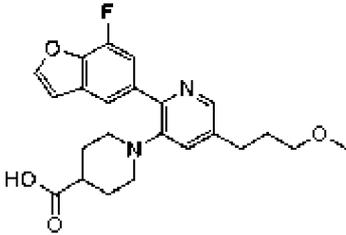
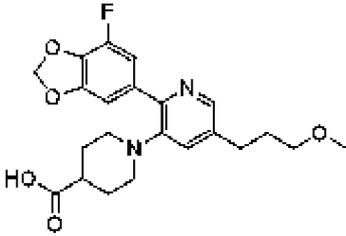
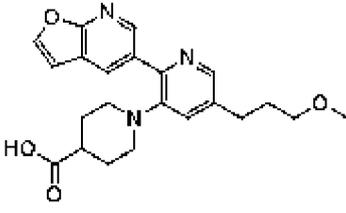
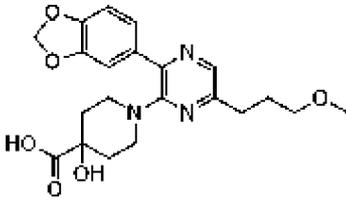
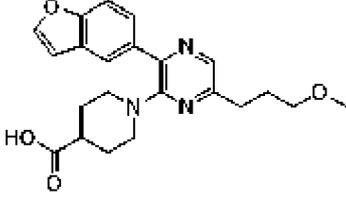
131		1-(3-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-6-(5,5,5-трифторпентил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
132		1-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-(5,5,5-трифторпентил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
133		1-(3-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-6-(5,5,5-трифторпентил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
134		1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3,3-дифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
135		1-(6-(3,3-дифторбутил)-3-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
136		1-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3,3-дифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
137		1-(6-(3,3-дифторбутил)-3-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

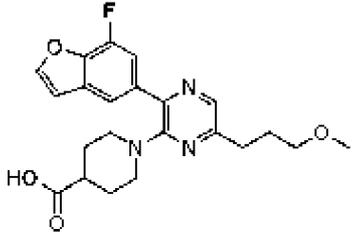
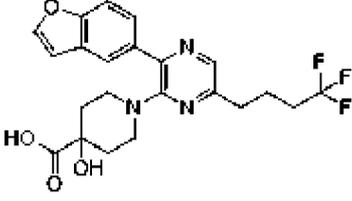
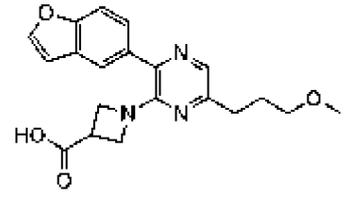
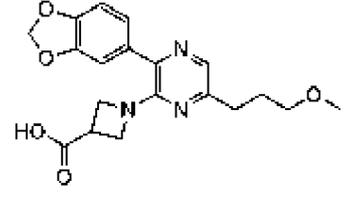
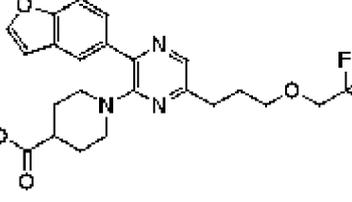
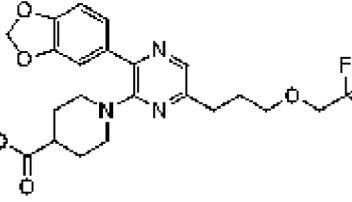
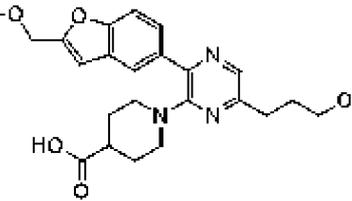
138		1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(4-метоксибутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
139		1-(3-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-6-(4-метоксибутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
140		1-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-(4-метоксибутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
141		1-(6-(4-метоксибутил)-3-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
142		1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(4,4-дифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
143		1-(6-(4,4-дифторбутил)-3-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
144		1-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-(4,4-дифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

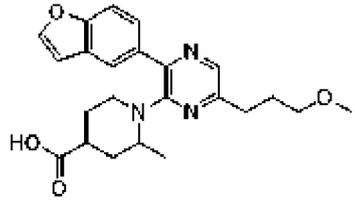
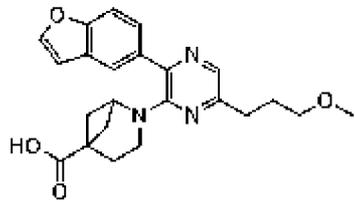
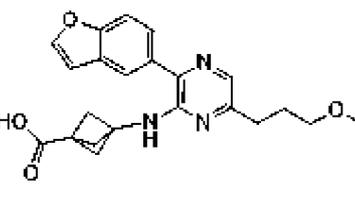
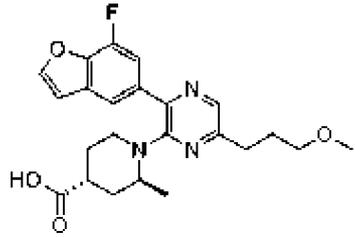
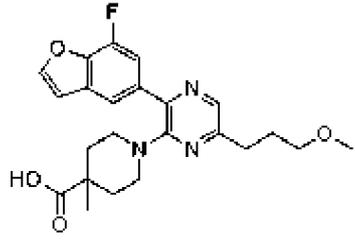
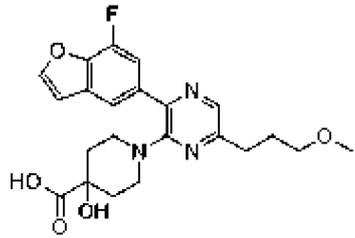
145		1-(6-(4,4-дифторбутил)-3-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
146		3-(1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
147		1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-пентилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
148		1-(6-(2,2-дифторбутил)-3-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
149		1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(2,2-дифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
150		1-(3-(4-(циклопропилметокси)фенил)-6-(2,2-дифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
151		1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3-(трифторметокси)пропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

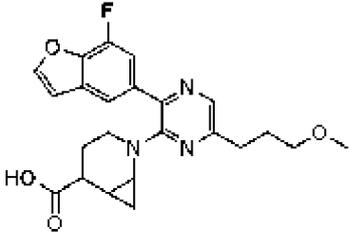
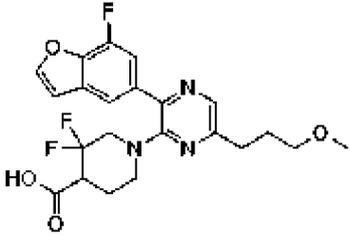
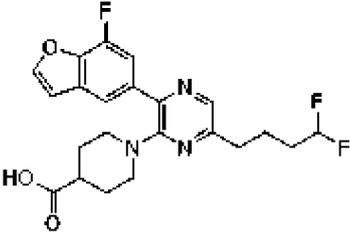
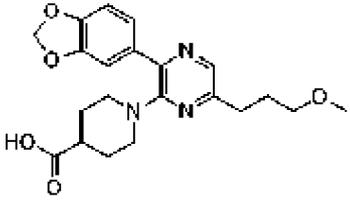
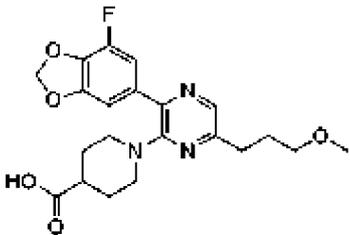
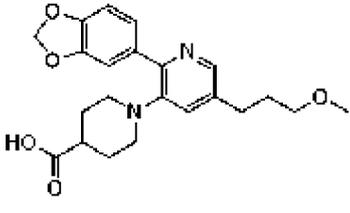
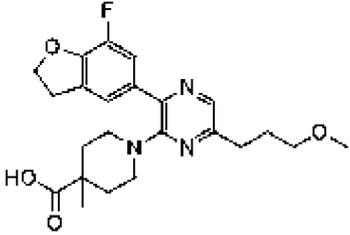
152		1-(3-(4-(циклопропилметокси)фенил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
153		1-(3-(4-(циклопропилметокси)фенил)-6-(5,5,5-трифторпентил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
154		1-(3-(4-(циклопропилметокси)фенил)-6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
155		1-(6-(3-метокси-2-(метоксиметил)пропил)-3-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
156		1-(3-(4-(циклопропилметокси)фенил)-6-(3-метокси-2-(метоксиметил)пропил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
157		1-(6-(4,4,4-трифторбутил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
158		1-(6-(4,4,4-трифторбутил)-3-(4-(трифторметил)фенил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

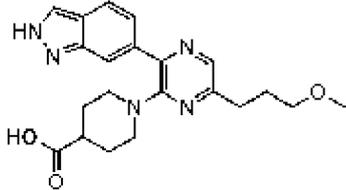
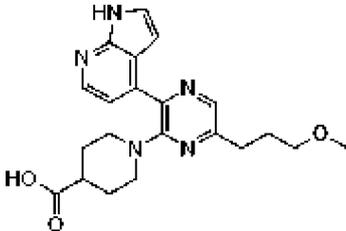
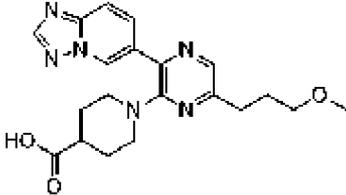
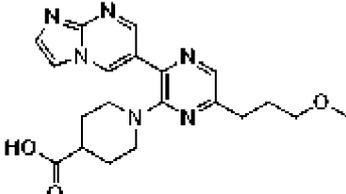
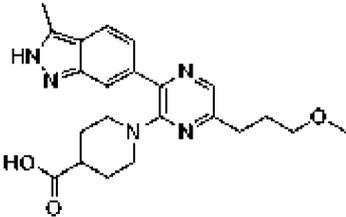
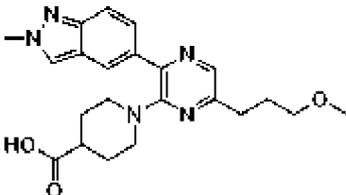
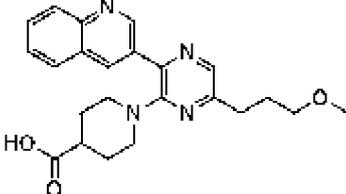
159		1-(3-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
160		1-(3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
161		1-(3-(4-(трифторметокси)фенил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
162		1-(3-(4-(трифторметил)фенил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
163		1-(3-(4-(дифторметокси)фенил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
164		1-(3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
165		1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)-4-гидрокси-пиперидин-4-карбоновая кислота

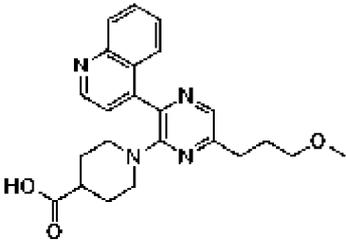
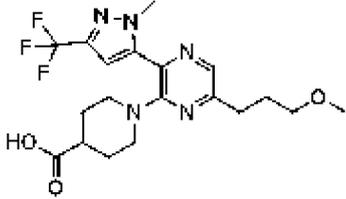
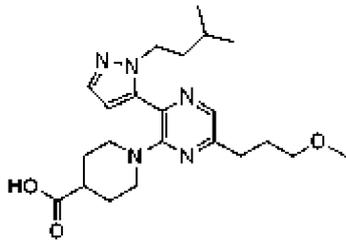
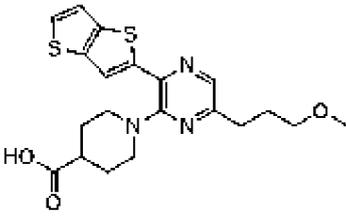
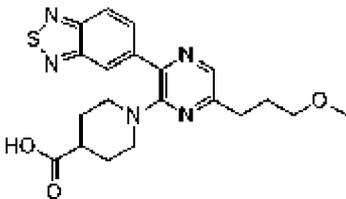
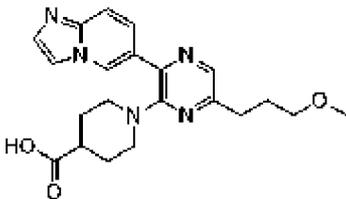
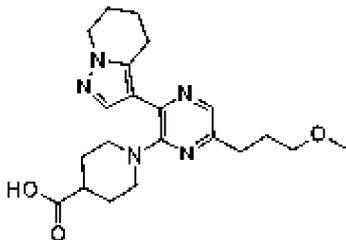
166		1-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-карбоновая кислота
167		4-гидрокси-1-(3-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
168		1-(2-(7-фторбензофуран-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
169		1-(2-(7-фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
170		1-(2-(фуоро[2,3-б]пиридин-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
171		1-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-карбоновая кислота
172		1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

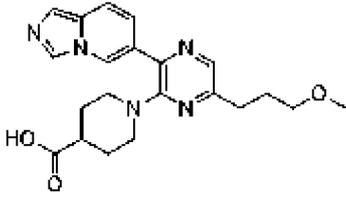
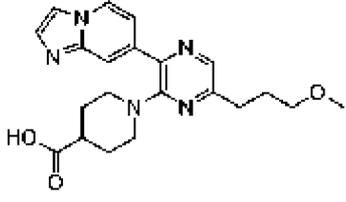
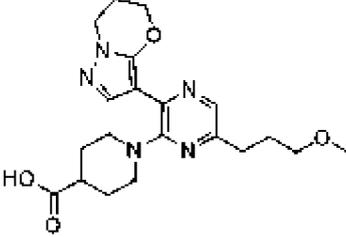
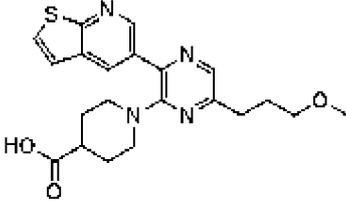
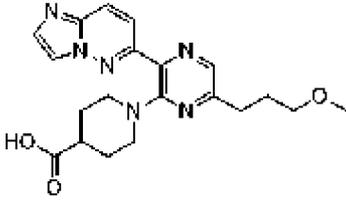
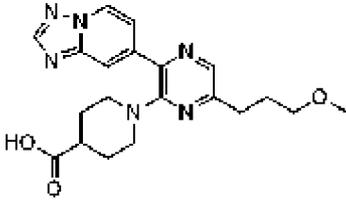
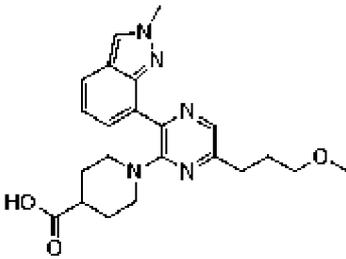
173		1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
174		1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-карбоновая кислота
175		1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)азетидин-3-карбоновая кислота
176		1-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)азетидин-3-карбоновая кислота
177		1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3-(2,2,2-трифторэтокси)пропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
178		1-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-(2,2,2-трифторэтокси)пропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
179		1-(3-(2-(метоксиметил)бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

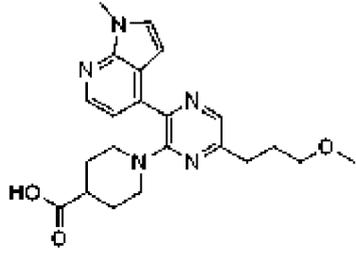
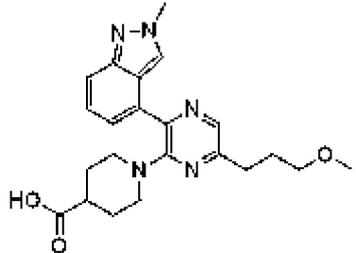
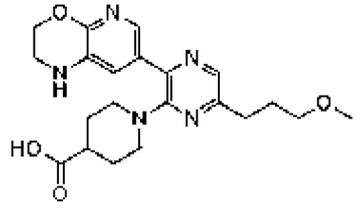
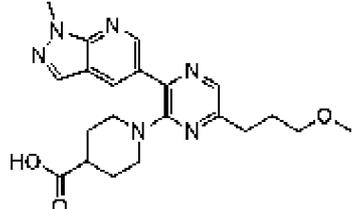
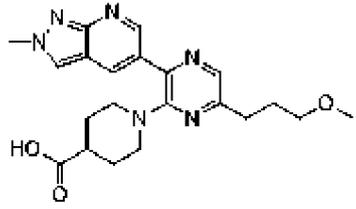
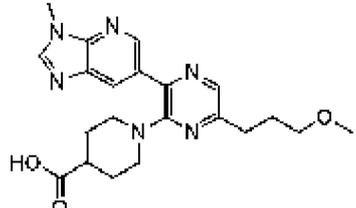
180		1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота
181		2-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.1]гептан-5-карбоновая кислота
182		3-((3-(бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота
183	 <p>(абсолютная стереохимия не определена)</p>	(2S,4R)-1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота
184		1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновая кислота
185		1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-4-карбоновая кислота

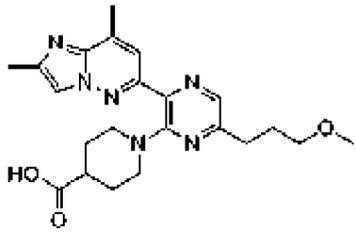
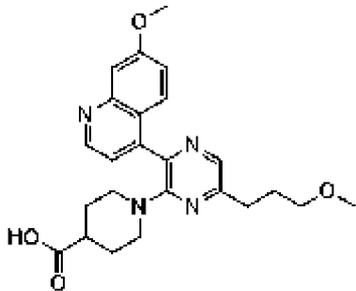
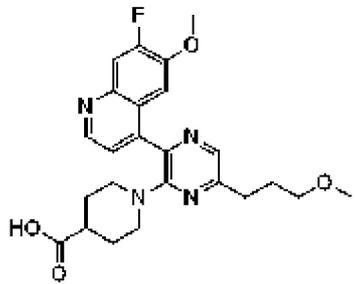
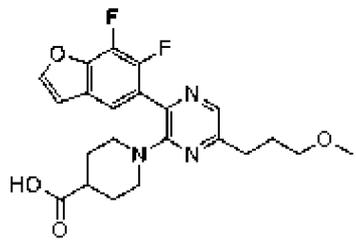
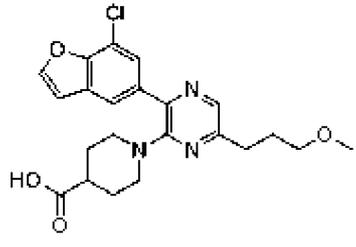
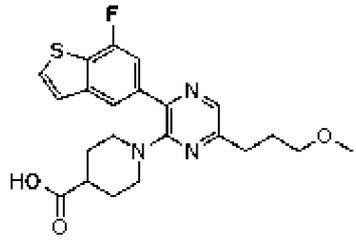
186		2-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)-2-азабицикло[4.1.0]гептан-5-карбоновая кислота
187		3,3-дифтор-1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
188		1-(6-(4,4-дифторбутил)-3-(7-фторбензофуран-5-ил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
189		1-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
190		1-(3-(7-фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
191		1-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
192		1-(3-(7-фтор-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновая кислота

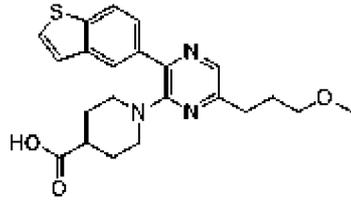
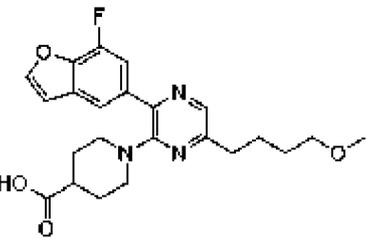
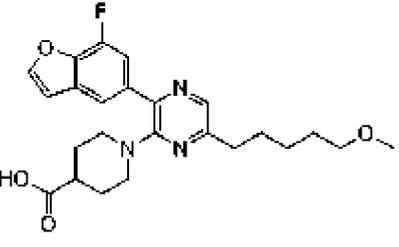
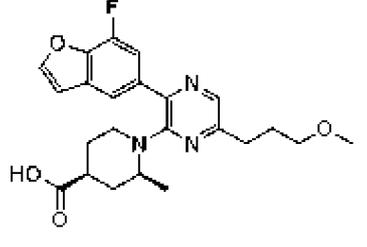
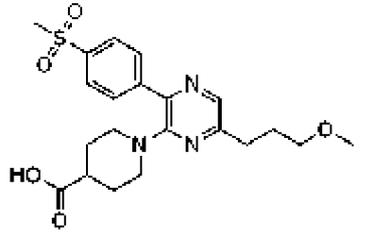
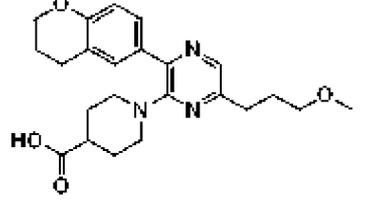
193		1-(3-(2H-индазол-6-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
194		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(1H-пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
195		1-(3-([1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i> ]пиридин-6-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
196		1-(3-(имидазо[1,2- <i>a</i> ]пиримидин-6-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
197		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(3-метил-2H-индазол-6-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
198		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(2-метил-2H-индазол-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
199		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(хинолин-3-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

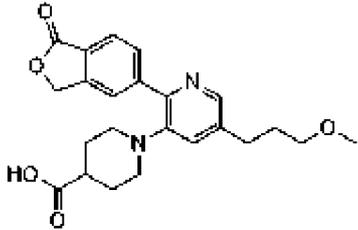
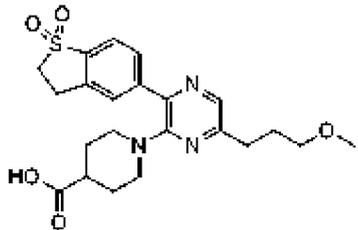
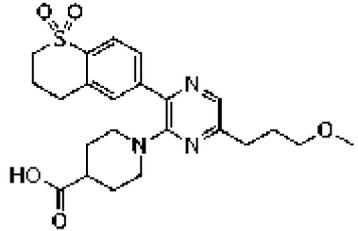
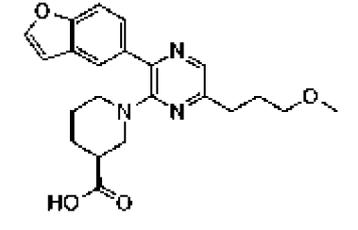
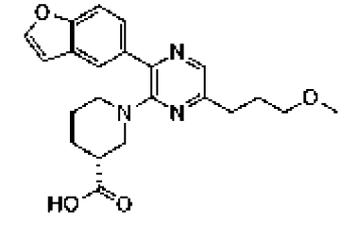
200		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(хинолин-4-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
201		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
202		1-(3-(1-изопентил-1Н-пиразол-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
203		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(тиено[3,2- <i>b</i> ]тиофен-2-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
204		1-(3-(бензо[с][1,2,5]тиадиазол-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
205		1-(3-(имидазо[1,2- <i>a</i> ]пиридин-6-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
206		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5- <i>a</i> ]пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

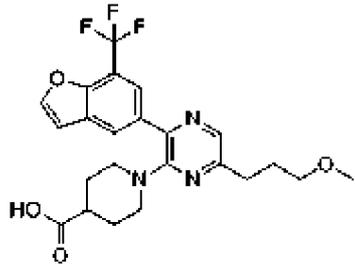
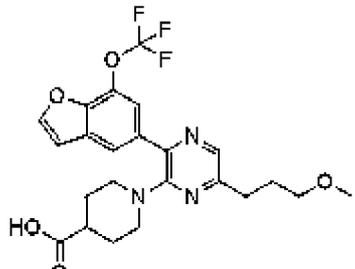
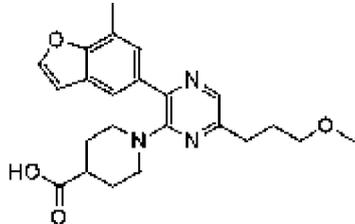
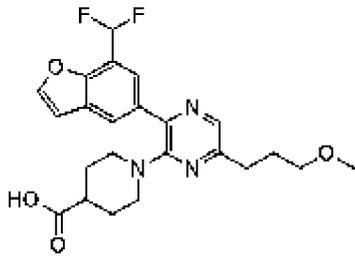
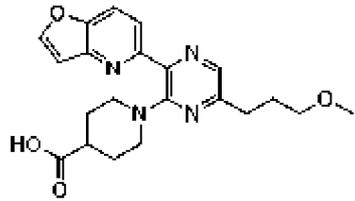
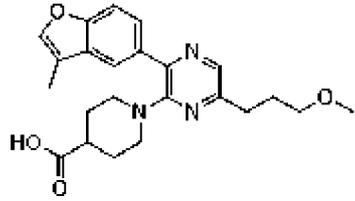
207		1-(3-(имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)-6-(3-метоксипропил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
208		1-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-6-(3-метоксипропил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
209		1-(3-(6,7-дигидро-5Н-пирозоло[5,1-в][1,3]оксазин-3-ил)-6-(3-метоксипропил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
210		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(тиено[2,3-в]пиридин-5-ил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
211		1-(3-(имидазо[1,2-в]пиридазин-6-ил)-6-(3-метоксипропил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
212		1-(3-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-6-(3-метоксипропил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
213		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(2-метил-2Н-индазол-7-ил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

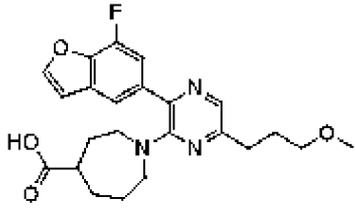
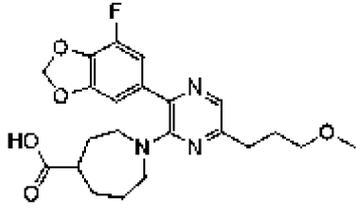
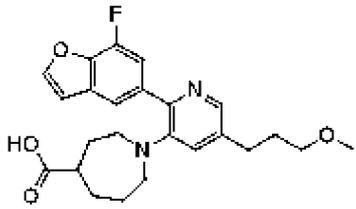
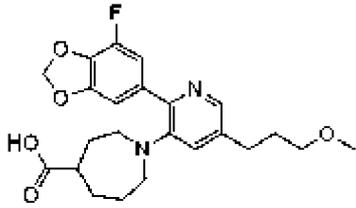
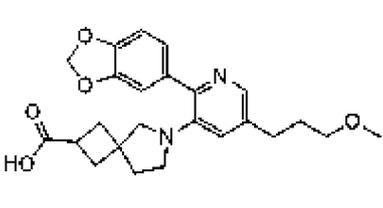
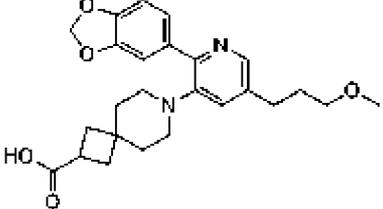
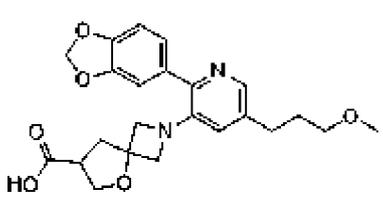
214		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
215		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(2-метил-2H-индазол-4-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
216		1-(3-(2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
217		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
218		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(2-метил-2H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
219		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

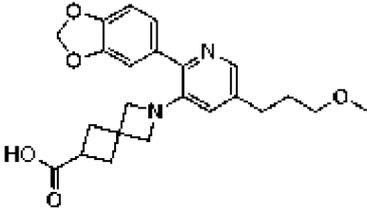
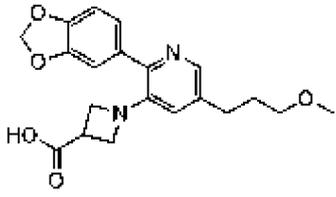
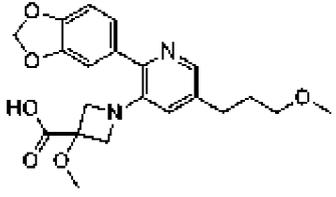
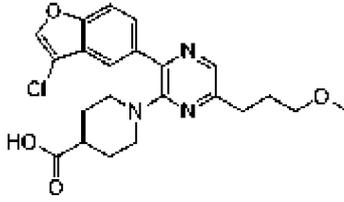
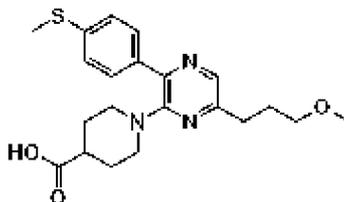
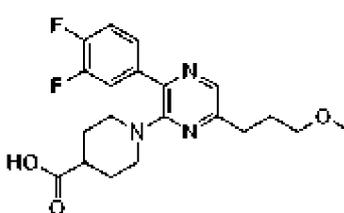
220		1-(3-(2,8-диметилимидазо[1,2- b]пиридазин-6-ил)-6-(3- метоксипропил)пиразин-2- ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
221		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(7- метоксихинолин-4-ил)пиразин-2- ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
222		1-(3-(7-фтор-6-метоксихинолин-4-ил)-6- (3-метоксипропил)пиразин-2- ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
223		1-(3-(6,7-дифторбензофуран-5-ил)-6-(3- метоксипропил)пиразин-2- ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
224		1-(3-(7-хлорбензофуран-5-ил)-6-(3- метоксипропил)пиразин-2- ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
225		1-(3-(7-фторбензо[b]тиофен-5-ил)-6-(3- метоксипропил)пиразин-2- ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

226		1-(3-(бензо[b]тиофен-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
227		1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(4-метоксибутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
228		1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(5-метоксипентил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
229	 <p>(абсолютная стереохимия не определена)</p>	(2S,4S)-1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота
230		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(4-(метилсульфонил)фенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
231		1-(3-(хроман-6-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

232		1-(5-(3-метоксипропил)-2-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
233		1-(3-(1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[b]тиофен-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
234		1-(3-(1,1-диоксидотиохроман-6-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
235	 <p>(абсолютная стереохимия не определена)</p>	(S)-1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-3-карбоновая кислота
236	 <p>(абсолютная стереохимия не определена)</p>	(R)-1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-3-карбоновая кислота

237		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(7-(трифторметил)бензофуран-5-ил)пиазирин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
238		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(7-(трифторметокси)бензофуран-5-ил)пиазирин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
239		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(7-метилбензофуран-5-ил)пиазирин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
240		1-(3-(7-(дифторметил)бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиазирин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
241		1-(3-(фуру[3,2-б]пиазирин-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиазирин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
242		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(3-метилбензофуран-5-ил)пиазирин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

243		1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)азепан-4-карбоновая кислота
244		1-(3-(7-фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)азепан-4-карбоновая кислота
245		1-(2-(7-фторбензофуран-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)азепан-4-карбоновая кислота
246		1-(2-(7-фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)азепан-4-карбоновая кислота
247		6-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)-6-азаспиро[3.4]октан-2-карбоновая кислота
248		7-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоновая кислота
249		2-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-7-карбоновая кислота

250		2-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоновая кислота
251		1-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)азетидин-3-карбоновая кислота
252		1-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)-3-метоксиазетидин-3-карбоновая кислота
253		1-(3-(3-хлорбензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
254		1-(6-(3-метоксипропил)-3-(4-(метилтио)фенил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота
255		1-(3-(3,4-дифторфенил)-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

[0121] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения, описанного в таблице 1.

[0122] Также в данном документе предусмотрено соединение, выбранное из примеров, раскрытых в данном документе.

### Определения

[0123] При использовании в данном документе представленные ниже термины имеют указанные значения.

[0124] При раскрытии диапазонов значений и при использовании обозначения “от  $n_1$

до  $n_2$ ” или “ $n_1$ - $n_2$ ”, где  $n_1$  и  $n_2$  являются числами, то, если не указано иное, данное обозначение включает числа сами по себе и диапазон между ними. Данный диапазон может быть целочисленным или непрерывным и включает конечные значения. В качестве примера: диапазон “от 2 до 6 атомов углерода” предусматривает два, три, четыре, пять и шесть атомов углерода, поскольку атомы углерода входят в целочисленные единицы. Сравните, в качестве примера диапазон “от 1 до 3 мкМ (микромольный)”, который предназначен для включения 1 мкМ, 3 мкМ и всех значений, которые находятся между данными значениями, с любым количеством значащих цифр (например, 1,255 мкМ, 2,1 мкМ, 2,9999 мкМ и т. д.).

[0125] Термин “приблизительно” при использовании в данном документе предназначен для определения числовых значений, которые он модифицирует, обозначая такое значение как переменную в пределах диапазона. При отсутствии указания на конкретный диапазон, такой как предел погрешности или стандартное отклонение для среднего значения, заданного в схеме или таблице данных, термин “приблизительно” следует понимать как обозначающий больший их диапазонов, которые будут охватывать указанное значение, и диапазон, который будет также включен путем округления в большую или меньшую сторону данного значения с учетом значащих цифр, и диапазон, который будет охватывать указанное значение плюс или минус 20%.

[0126] Термин “ацил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к карбонилу, присоединенному к алкенилу, алкилу, арилу, циклоалкилу, гетероарилу, гетероциклу или любому другому фрагменту, где атом, присоединенный к карбонилу, представляет собой углерод. “Ацетильная” группа относится к группе  $-C(=O)CH_3$ . “Алкилкарбонильная” или “алканоильная” группа относится к алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством карбонильной группы. Примеры таких групп включают метилкарбонил и этилкарбонил. Примеры ацильных групп включают формил, алканоил и ароил.

[0127] Термин “алкенил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к углеводородному радикалу с прямой цепью или с разветвленной цепью, содержащему одну или несколько двойных связей и содержащему от 2 до 20 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления указанный алкенил содержит от 2 до 6 атомов углерода. Термин “алкенилен” относится к углерод-углеродной системе с двойной связью, присоединенной в двух или более положениях, такой как этинилен  $[(-CH=CH-), (-C::C-)]$ . Примеры подходящих алкенильных радикалов включают этенил, пропенил, 2-метилпропенил, 1,4-бутадиенил и т. п. Если не указано иное, термин “алкенил” может включать “алкениленовые” группы. В одном варианте осуществления алкенильная группа характеризуется формулой  $-C(R)=CR_2$ , где R относится к оставшимся частям алкенильной группы, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой H или алкил. В некоторых вариантах осуществления алкенил выбран из этенила (т. е. винила), пропенила (т. е. аллила), бутенила, пентенила, пентадиенила и т. п. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают -

$\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$  и  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ .

[0128] Термин “алкилиден” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к алкенильной группе, в которой один атом углерода из углерод-углеродной двойной связи принадлежит к фрагменту, к которому присоединена алкенильная группа.

[0129] Термин “алкокси” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к радикалу в виде простого алкилового эфира, где термин алкил определен ниже. Примеры подходящих радикалов в виде простого алкилового эфира включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкокси группа относится к группе (алкил)-О-, где алкил определен в данном документе. В некоторых вариантах осуществления алкокси группа представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси, который относится к группе ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил)-О-.

[0130] “Алкильная” группа относится к алифатической углеводородной группе. Термин “алкил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к алкильному радикалу с прямой цепью или с разветвленной цепью, содержащему от 1 до 20 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления указанный алкил содержит от 1 до 10 атомов углерода. В дополнительных вариантах осуществления указанный алкил содержит от 1 до 8 атомов углерода. Алкильные группы могут быть необязательно замещены, как определено в данном документе. Примеры алкильных радикалов включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изоамил, гексил, октил, нонил и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил. В одном аспекте алкил представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или t-бутил. Термин “алкилен” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к насыщенному алифатической группе, полученной из насыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью, присоединенного в двух или более положениях, такой как метилен ( $-\text{CH}_2-$ ). В некоторых вариантах осуществления алкилен представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкилен. В других вариантах осуществления алкилен представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкилен. Типичные алкиленовые группы включают без ограничения  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкилен представляет собой  $-\text{CH}_2-$ . Если не указано иное, термин “алкил” может включать “алкиленовые” группы.

[0131] “Алкоксиалкил” относится к алкилу, в котором один атом водорода заменен алкокси группой, определенной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления алкоксиалкил представляет собой ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси)- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил, который также может считаться группой ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил)-О-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил)-. В некоторых вариантах осуществления алкоксиалкил представляет собой ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкокси)- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил, который также может считаться группой ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкил)-О-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил)-. Типичные алкоксиалкильные группы включают без ограничения  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , -

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$  и т. п.

[0132] “Алкоксиалкоксиалкил” относится к алкоксиалкилу, в котором один атом водорода в алкоксигруппе заменен второй алкоксигруппой, определенной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления алкоксиалкоксиалкил представляет собой  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси})\text{-}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$ , который также может считаться группой  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})\text{-O-}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})\text{-O-}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})\text{-}$ . В некоторых вариантах осуществления алкоксиалкоксиалкил представляет собой  $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкокси})\text{-}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкокси})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$ , который также может считаться группой  $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})\text{-O-}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})\text{-O-}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})\text{-}$ . Типичные алкоксиалкоксиалкильные группы включают без ограничения  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$  и т. п.

[0133] “Алкоксиалкокси” относится к алкокси, в котором один атом водорода заменен алкоксигруппой, определенной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления алкоксиалкокси представляет собой  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$ , который также может считаться группой  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})\text{-O-}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})\text{-O-}$ . В некоторых вариантах осуществления алкоксиалкил представляет собой  $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкокси})\text{-C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$ , который также может считаться группой  $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})\text{-O-}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})\text{-O-}$ . Типичные алкоксиалкильные группы включают без ограничения  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$  и т. п.

[0134] Термин “амино” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к  $-\text{NRR}'$ , где R и R' независимо выбраны из водорода, алкила, ацила, гетероалкила, арила, циклоалкила, гетероарила и гетероциклоалкила, любой из которых сам по себе может быть необязательно замещен. Дополнительно R и R' могут объединяться с образованием гетероциклоалкила, любой из которых может быть необязательно замещен. В одном аспекте “амино” при использовании в данном документе относится к группе  $-\text{NH}_2\text{-}$ .

[0135] Термин “алкиламино” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством аминогруппы. Подходящие алкиламиногруппы могут быть моно- или диалкилированными, образуя группы, такие как, например, N-метиламино, N-этиламино, N,N-диметиламино, N,N-этилметиламино и т. п. В некоторых вариантах осуществления термин “алкиламино” относится к группе  $\text{N(алкил)}_x\text{H}_y\text{-}$ , где x равняется 0, и y равняется 2, или где x равняется 1, и y равняется 1, или где x равняется 2, и y равняется 0. В некоторых вариантах осуществления термин “алкиламино” относится к группе -

NH(алкил), и термин “диалкиламино” относится к группе N(алкил)<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления алкиламиногруппа представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиламино, который относится к группе -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил). В некоторых вариантах осуществления диалкиламиногруппа представляет собой ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)-амино, который относится к группе -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>2</sub>.

[0136] Термин “алкилтио” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к алкилтиоэфирному (R-S-) радикалу, где термин алкил определен выше, и где сера может быть одинарно или дважды окислена. Примеры подходящих алкилтиоэфирных радикалов включают метилтио, этилтио, н-пропилтио, изопропилтио, н-бутилтио, изобутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, метансульфонил, этансульфинил и т. п. В некоторых вариантах осуществления термин “алкилтио” относится к группе -S-(алкил)-. В некоторых вариантах осуществления алкилтиогруппа представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилтио, который относится к группе -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил).

[0137] Термин “алкинил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к углеводородному радикалу с прямой цепью или разветвленной цепью, содержащему одну или несколько тройных связей и содержащему от 2 до 20 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления указанный алкинил содержит от 2 до 6 атомов углерода. В дополнительных вариантах осуществления указанный алкинил содержит от 2 до 4 атомов углерода. В одном варианте осуществления алкенильная группа характеризуется формулой -C≡C-R, где R относится к оставшимся частям алкинильной группы. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой H или алкил. В некоторых вариантах осуществления алкинил выбран из этинила, пропинила, бутинила, пентинила, гексинила и т. п. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают -C≡CH, -C≡CCH<sub>3</sub>, -C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C≡CH. Термин “алкинилен” относится к углерод-углеродной тройной связи, присоединенной в двух положениях, такой как этинилен (-C:::C-, -C≡C-). Примеры алкинильных радикалов включают этинил, пропирил, гидроксипропил, бутин-1-ил, бутин-2-ил, пентин-1-ил, 3-метилбутин-1-ил, гексин-2-ил и т. п. Если не указано иное, термин “алкинил” может включать “алкиниленовые” группы.

[0138] Термины “амидо” и “карбамоил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относятся к аминогруппе, описанной ниже, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством карбонильной группы, или наоборот. Термин “С-амидо” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к группе -C(=O)N(RR'), при этом R и R' определены в данном документе или определены посредством конкретно пронумерованных обозначенных групп “R”. Термин “N-амидо” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к группе RC(=O)N(R')-, при этом R и R' определены в данном документе или определены посредством конкретно пронумерованных обозначенных групп “R”. Термин “ациламино” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации охватывает ацильную группу, присоединенную к исходному фрагменту посредством аминогруппы. Примером группы “ациламино” является ацетиламино (CH<sub>3</sub>C(=O)NH-).

[0139] Термин “ароматический” относится к плоскому кольцу, имеющему делокализованную  $\pi$ -электронную систему, содержащую  $4n+2$   $\pi$ -электронов, где  $n$  представляет собой целое число. Термин “ароматический” включает как карбоциклические арильные (“арил”, например, фенил), так и гетероциклические арильные (или “гетероарильные” или “гетероароматические”) группы (например, пиридин). Термин включает моноциклические или полициклические группы с конденсированными кольцами (т. е. кольца, которые имеют общие смежные пары атомов углерода).

[0140] Термин “карбоциклический” или “карбоцикл” относится к кольцу или кольцевой системе, где все атомы, образующие остов кольца, представляют собой атомы углерода. Таким образом, термин отделяет карбоциклические от “гетероциклических” колец или “гетероциклов”, в которых остов кольца содержит по меньшей мере один атом, отличный от углерода. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно из двух колец бициклического карбоцикла является ароматическим. В некоторых вариантах осуществления оба кольца бициклического карбоцикла являются ароматическими. Карбоциклы включают арилы и циклоалкилы.

[0141] Термин “арил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации означает карбоциклическую ароматическую систему, содержащую одно, два или три кольца, где такие полициклические кольцевые системы конденсированы вместе. Термин “арил” охватывает ароматические группы, такие как фенил, нафтил, антраценил и фенантрил. В одном аспекте арил представляет собой фенил или нафтил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой фенил, нафтил, инданил, инденил или тетрагидронафтил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой  $C_6$ - $C_{10}$ арил. В зависимости от структуры арильная группа представляет собой монарадикал или дирадикал (т. е. ариленовую группу).

[0142] Термин “арилалкенил” или “аралкенил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к арильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством алкенильной группы.

[0143] Термин “арилалкокси” или “аралкокси” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к арильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством алкоксигруппы.

[0144] Термин “арилалкил” или “аралкил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к арильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством алкильной группы.

[0145] Термин “арилалкинил” или “аралкинил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к арильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством алкинильной группы.

[0146] Термин “арилалканоил” или “аралканоил” или “ароил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к ацильному радикалу, полученному из арилзамещенной алканкарбоновой кислоты, такой как бензоил, нафтоил,

фенилацетил, 3-фенилпропионил(гидроциннамоил), 4-фенилбутирил, (2-нафтил)ацетил, 4-хлоргидроциннамоил и т. п.

[0147] Термин арилокси при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к арильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством окси. В некоторых вариантах осуществления арилокси при использовании в данном документе относится к группе арил-О-. В некоторых вариантах осуществления арилокси представляет собой группу фенокси или фенил-О-.

[0148] Термины “бензо” и “бенз” при использовании в данном документе относятся к конденсированной бициклической или полициклической кольцевой системе, которая образована с бензолом как одно из колец. Примеры включают бензофуран, бензотиофен и бензимидазол.

[0149] Термин “циклоалкил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к насыщенной или частично насыщенной моноциклической, бициклической или трициклической алкильной группе, где каждый циклический фрагмент содержит от 3 до 12 членов кольца, представляющих собой атомы углерода, и который необязательно может представлять собой бензоконденсированную кольцевую систему, которая необязательно замещена, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильные группы включают группы, содержащие от 3 до 10 атомов кольца. В определенных вариантах осуществления указанный циклоалкил содержит от 5 до 7 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления указанный циклоалкил содержит от 3 до 6 атомов углерода. Примеры таких циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, тетрагидронафтил, инданил, октагидронафтил, 2,3-дигидро-1Н-инденил, адамантил и т. п. Предполагается, что “бициклический” и “трициклический” при использовании в данном документе включают обе конденсированные кольцевые системы, такие как декагидронафталин, октагидронафталин, а также полициклический (многоцентровый) насыщенный или частично ненасыщенный тип. Последний тип изомера в целом представлен в качестве примера бицикло[1,1,1]пентаном, камфорой, адамантаном и бицикло[3,2,1]октаном. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>циклоалкил.

[0150] Термин “циклоалкилокси” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к циклоалкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством окси. В некоторых вариантах осуществления циклоалкилокси представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкокси, который относится к группе (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил)-О-.

[0151] “Циклоалкилалкил” относится к алкилу, в котором один атом водорода заменен циклоалкильной группой, определенной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления циклоалкилалкил представляет собой (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил.

[0152] “Циклоалкоксиалкил” относится к алкилу, в котором один атом водорода заменен циклоалкоксигруппой, определенной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления циклоалкоксиалкил представляет собой (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который относится к группе (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)-.

[0153] “Циклоалкилалкокси” относится к алкокси, в которой один атом водорода заменен циклоалкильной группой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления циклоалкилалкокси представляет собой (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, который относится к группе (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)-O-.

[0154] Термин “гетероцикл” или “гетероциклический” относится к гетероароматическим кольцам (также известным как гетероарилы) и гетероциклоалкильным кольцам, содержащим от одного до четырех гетероатомов в кольце(кольцах), где каждый гетероатом в кольце(кольцах) выбран из O, S и N, где каждая гетероциклическая группа содержит от 3 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и при условии, что ни одно из колец не содержит два смежных атома O или S. Неароматические гетероциклические группы (также известные как гетероциклоалкилы) включают кольца, содержащие от 3 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и ароматические гетероциклические группы включают кольца, содержащие от 5 до 10 атомов в своей кольцевой системе. Гетероциклические группы включают бензоконденсированные кольцевые системы. Примерами неароматических гетероциклических групп являются пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, оксазолидинонил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидропиридинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, азиридинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пирролин-2-ил, пирролин-3-ил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3Н-индолил, индолин-2-онил, изоиндолин-1-онил, изоиндолин-1,3-дионил, 3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-онил, 3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-онил, изоиндолин-1,3-дитионил, бензо[d]оксазол-2(3Н)-онил, 1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-онил, бензо[d]тиазол-2(3Н)-онил и хинолизинил. Примерами ароматических гетероциклических групп являются пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил. Вышеуказанные группы являются либо С-присоединенными (или С-связанными), либо N-присоединенными, где это возможно. Например, группа, полученная из пиррола, включает как пиррол-1-ил (N-присоединенный), так и пиррол-3-ил (С-присоединенный). Кроме того, группа, полученная из имидазола,

включает имидазол-1-ил или имидазол-3-ил (оба *N*-присоединенные) или имидазол-2-ил, имидазол-4-ил или имидазол-5-ил (все *C*-присоединенные). Гетероциклические группы включают бензоконденсированные кольцевые системы. Неароматические гетероциклы необязательно замещены одним или двумя фрагментами оксо (=O), например, пирролидин-2-он. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно из двух колец бициклического гетероцикла является ароматическим. В некоторых вариантах осуществления оба кольца бициклического гетероцикла являются ароматическими.

[0155] Термины “гетероарил” или, в качестве альтернативы, “гетероароматический” относятся к арильной группе, которая включает один или несколько гетероатомов кольца, выбранных из азота, кислорода и серы. В определенных вариантах осуществления термин “гетероарил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к 3-15-членному ненасыщенному гетеромоноциклическому кольцу или конденсированной моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системе, в которой по меньшей мере одно из конденсированных колец является ароматическим, которое содержит по меньшей мере один атом, выбранный из N, O, и S. В определенных вариантах осуществления указанный гетероарил содержит от 1 до 4 гетероатомов в качестве членов кольца. В дополнительных вариантах осуществления указанный гетероарил содержит от 1 до 2 гетероатомов в качестве членов кольца. В определенных вариантах осуществления указанный гетероарил содержит от 5 до 7 атомов. Термин также охватывает конденсированные полициклические группы, где гетероциклические кольца конденсированы с арильными кольцами, где гетероарильные кольца конденсированы с другими гетероарильными кольцами, где гетероарильные кольца конденсированы с гетероциклоалкильными кольцами, или где гетероарильные кольца конденсированы с циклоалкильными кольцами. Примеры гетероарильных групп включают пирролил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, триазолил, фурил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, индолил, изоиндолил, индолизинил, бензимидазолил, хинолил, изохинолил, хиноксалинил, хиназолинил, индазолил, бензотриазолил, бензодиоксолил, бензопиранил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензофуранил, бензотиенил, хромонил, кумаринил, бензопиранил, тетрагидрохинолинил, тетраолопиридазинил, тетрагидроизохинолинил, тиенопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил и т. п. Иллюстративные трициклические гетероциклические группы включают карбазолил, бензидолил, фенантролинил, дибензофуранил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т. п. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит 0-4 атома N в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит 1-4 атома N в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит 0-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит 1-4 атома N, 0-1 атом O и 0-1 атом S в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>гетероарил. В некоторых вариантах осуществления моноциклический гетероарил представляет собой C<sub>1</sub>-

$C_5$ гетероарил. В некоторых вариантах осуществления моноциклический гетероарил представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления бициклический гетероарил представляет собой  $C_6$ - $C_9$ гетероарил.

[0156] “Гетероциклоалкильная” группа относится к циклоалкильной группе, которая включает по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления каждый термин “гетероциклоалкил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к насыщенной, частично ненасыщенной или полностью ненасыщенной (но неароматической) моноциклической, бициклической или трициклической гетероциклической группе, содержащей по меньшей мере один гетероатом в качестве члена кольца, где каждый указанный гетероатом может быть независимо выбран из азота, кислорода и серы. В определенных вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил содержит от 1 до 4 гетероатомов в качестве членов кольца. В дополнительных вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил содержит от 1 до 2 гетероатомов в качестве членов кольца. В определенных вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил содержит от 3 до 8 членов кольца в каждом кольце. В дополнительных вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил содержит от 3 до 7 членов кольца в каждом кольце. В еще дополнительных вариантах осуществления указанный гетероциклоалкил содержит от 5 до 6 членов кольца в каждом кольце. Предполагается, что “гетероциклоалкил” и “гетероцикл” включают сульфоны, сульфоксиды, N-оксиды членов кольца, представляющих собой третичный азот, и карбоциклические конденсированные и бензоконденсированные кольцевые системы; кроме того, оба термина также включают системы, где гетероциклическое кольцо конденсировано с арильной группой, определенной в данном документе, или дополнительной гетероциклической группой. Примеры гетероциклических групп включают азиридилил, азетидинил, 1,3-бензодиоксилил, дигидроизоиндолил, дигидроизохинолинил, дигидроциннолинил, дигидробензодиоксилил, дигидро[1,3]оксазоло[4,5-b]пиридинил, бензотиазолил, дигидроиндолил, дигидропиридинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксоланил, изоиндолинил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил, тетрагидропиридинил, пиперидинил, тиоморфолинил и т. п. Гетероциклические группы могут быть необязательно замещены, если конкретно не запрещено. В одном аспекте гетероциклоалкил представляет собой  $C_2$ - $C_{10}$ гетероциклоалкил. В другом аспекте гетероциклоалкил представляет собой  $C_4$ - $C_{10}$ гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил является моноциклическим или бициклическим. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил является моноциклическим и представляет собой 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное кольцо. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил является моноциклическим и представляет собой 3-, 4-, 5- или 6-членное кольцо. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил является моноциклическим и представляет собой 3- или 4-членное кольцо. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит 0-2 атома N в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил

содержит 0-2 атома N, 0-2 атома O и 0-1 атом S в кольце.

[0157] Термин “карбамат” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к сложному эфиру карбаминовой кислоты ( $-\text{NHCOO}-$ ), который может быть присоединен к исходному молекулярному фрагменту либо с азотного, либо с кислотного конца, и который может быть необязательно замещен, как определено в данном документе.

[0158] Термин “O-карбамил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к группе  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NRR}'$  с R и R', определенными в данном документе.

[0159] Термин “N-карбамил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к группе  $\text{ROC}(=\text{O})\text{NR}'$  с R и R', определенными в данном документе.

[0160] Термин “карбонил” при использовании в данном документе отдельно включает формил [ $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ ] и в комбинации представляет собой группу  $-\text{C}(=\text{O})-$ .

[0161] Термин “карбоксил” или “карбокси” при использовании в данном документе относится к  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$  или соответствующему “карбоксилатному” аниону, такому как присутствует в соли карбоновой кислоты. Группа “O-карбокси” относится к группе  $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ , где R определен в данном документе. Группа “C-карбокси” относится к группе  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ , где R определен в данном документе.

[0162] Термин “циано” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к  $-\text{CN}$ .

[0163] Термин “сложный эфир” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к карбоксигруппе, соединяющей два фрагмента, связанные при атомах углерода.

[0164] Термин “простой эфир” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к оксигруппе, соединяющей два фрагмента, связанные при атомах углерода.

[0165] Термин “галоген” или “атом галогена” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к фтору, хлору, бромю или йоду. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор, хлор или бром.

[0166] Термин “галогеналкил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к алкильному радикалу, имеющему значение, определенное выше, где один или несколько атомов водорода заменены галогеном. Конкретно охвачены моногалогеналкильный, дигалогеналкильный и полигалогеналкильный радикалы. Моногалогеналкильный радикал, в качестве одного примера, может содержать атом йода, брома, хлора или фтора в радикале. Дигалоген- и полигалогеналкильный радикалы могут содержать два или более одинаковых атома галогена или комбинацию разных галогенсодержащих радикалов. Примеры галогеналкильных радикалов включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил,

дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. “Галогеналкилен” относится к галогеналкильной группе, присоединенной в двух или более положениях. Примеры включают фторметилен (-CFH-), дифторметилен (-CF<sub>2</sub>-), хлорметилен (-CHCl-) и т. п. В одном аспекте галогеналкил представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил. В другом аспекте галогеналкил представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогеналкил.

[0167] Термин “галогеналкокси” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к галогеналкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством атома кислорода. В одном аспекте галогеналкокси представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, который относится к группе (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил)-O-. В другом аспекте галогеналкокси представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогеналкокси, который относится к группе (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогеналкил)-O-.

[0168] “Галогеналкоксиалкил” относится к алкилу, в котором один атом водорода заменен галогеналкоксигруппой, определенной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления галогеналкоксиалкил представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который также может считаться группой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)-. В некоторых вариантах осуществления алкоксиалкил представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогеналкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, который также может считаться группой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогеналкил)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)-. Типичные галогеналкоксиалкильные группы включают без ограничения -CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> и т. п.

[0169] Термин "гетероалкил" при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к стабильной прямой или разветвленной цепи или их комбинации, полностью насыщенной или содержащей от 1 до 3 степеней ненасыщенности, состоящей из определенного числа атомов углерода и одного - трех гетероатомов, выбранных из N, O и S, и где атомы N и S необязательно могут быть окисленными, а гетероатом N необязательно может быть кватернизованным. Гетероатом(-ы) может(могут) быть помещен(-ы) в любое внутреннее положение гетероалкильной группы. Не более двух гетероатомов могут быть расположены последовательно, такие как, например, -CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>.

[0170] Термин “гидразинил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к двум аминогруппам, соединенным одинарной связью, т. е. -N-N-.

[0171] Термин “гидрокси” или “гидроксил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к -ОН.

[0172] Термин “гидроксиалкил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к гидроксигруппе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством алкильной группы. В некоторых вариантах осуществления гидроксиалкил представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>гидроксиалкил. Типичные гидроксиалкильные группы включают без ограничения -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH и т. п.

[0173] Термин “имино” при использовании в данном документе отдельно или в

комбинации относится к  $=N-$ .

[0174] Термин “иминогидрокси” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к  $=N(OH)$  и  $=N-O-$ .

[0175] Фраза “в основной цепи” относится к самой длинной цепи из непрерывных или смежных атомов углерода, начинающейся в точке присоединения группы соединений любой из формул, раскрытых в данном документе.

[0176] Термин “изоцианато” относится к группе  $-NCO$ .

[0177] Термин “изотиоцианато” относится к группе  $-NCS$ .

[0178] Фраза “линейная цепь из атомов” относится к самой длинной прямой цепи из атомов, независимо выбранных из углерода, азота, кислорода и серы.

[0179] Термин “низший” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации, если конкретно не определено иное, означает содержащий от 1 до 6 атомов углерода включительно (т. е.  $C_1-C_6$ алкил).

[0180] Термин “низший арил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации означает фенил или нафтил, любой из которых может быть необязательно замещен, как предусмотрено.

[0181] Термин “низший гетероарил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации означает либо 1) моноциклический гетероарил, содержащий пять или шесть членов кольца, из которых от одного до четырех указанных членов могут представлять собой гетероатомы, выбранные из N, O и S, либо 2) бициклический гетероарил, где каждое из конденсированных колец содержит пять или шесть членов кольца, содержащих среди них от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S.

[0182] Термин “низший циклоалкил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации означает моноциклический циклоалкил, содержащий три - шесть членов кольца (т. е.  $C_3-C_6$ циклоалкил). Низшие циклоалкилы могут быть ненасыщенными. Примеры низшего циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

[0183] Термин “низший гетероциклоалкил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации означает моноциклический гетероциклоалкил, содержащий от трех до шести членов кольца, из которых один - четыре могут представлять собой гетероатомы, выбранные из N, O и S (т. е.  $C_3-C_6$ гетероциклоалкил). Примеры низших гетероциклоалкилов включают пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил и морфолинил. Низшие гетероциклоалкилы могут быть ненасыщенными.

[0184] Термин “низший amino” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к  $-NRR'$ , где R и R' независимо выбраны из водорода и низшего алкила, любой из которых может быть необязательно замещен.

[0185] Термин “меркаптил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к группе  $RS-$ , где R определен в данном документе.

[0186] Термин “нитро” при использовании в данном документе отдельно или в

комбинации относится к  $-\text{NO}_2$ .

[0187] Термины “окси” или “окса” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относятся к  $-\text{O}-$ .

[0188] Термин “оксо” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к  $=\text{O}$ .

[0189] Термин “пергалогеналкокси” относится к алкоксигруппе, где все атомы водорода заменены атомами галогена.

[0190] Термин “пергалогеналкил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к алкильной группе, где все атомы водорода заменены атомами галогена.

[0191] Термины “сульфонат”, “сульфоновая кислота” и “сульфоновый” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относятся к группе  $-\text{SO}_3\text{H}$  и ее аниону как в сульфоновой кислоте при использовании в образовании соли.

[0192] Термин “сульфанил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к  $-\text{S}-$ .

[0193] Термин “сульфинил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к  $-\text{S}(=\text{O})-$ .

[0194] Термин “сульфонил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к группе  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$  или  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}-$ , при этом R определен в данном документе.

[0195] Термин “сульфонамидо” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации включает как N-сульфонамидо, так и S-сульфонамидо. Термин “N-сульфонамидо” относится к группе либо  $\text{RS}(=\text{O})_2\text{NR}'-$ , либо  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}'-$ , при этом R и R' определены в данном документе. Термин “S-сульфонамидо” относится к группе  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NRR}'$  или  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}'-$ , при этом R и R' определены в данном документе.

[0196] Термины “тия” и “тио” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относятся к группе  $-\text{S}-$  или простому эфиру, где кислород заменен серой. Окисленные производные тиогруппы, а именно сульфинил и сульфони́л, включены в определение тиа и тио.

[0197] Термин “тиол” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к группе  $-\text{SH}$ .

[0198] Термин “тиокарбонил” при использовании в данном документе отдельно включает тиоформил  $-\text{C}(\text{S})\text{H}$  и в комбинации представляет собой группу  $-\text{C}(\text{S})-$ .

[0199] Термин “N-тиокарбамил” относится к группе  $\text{ROC}(\text{S})\text{NR}'-$ , при этом R и R' определены в данном документе.

[0200] Термин “O-тиокарбамил” относится к группе  $-\text{OC}(\text{S})\text{NRR}'$ , при этом R и R' определены в данном документе.

[0201] Термин “тиоцианато” относится к группе  $-\text{CNS}$ .

[0202] Термин “тригалогенметансульфонамидо” относится к группе  $\text{X}_3\text{CS}(=\text{O})_2\text{NR}'-$ , причем X представляет собой галоген, и R определен в данном документе.

[0203] Термин “тригалогенметансульфонил” относится к группе  $X_3CS(=O)_2-$ , где X представляет собой галоген.

[0204] Термин “тригалогенметокси” относится к группе  $X_3CO-$ , где X представляет собой галоген.

[0205] Термин “тризамещенный силлил” при использовании в данном документе отдельно или в комбинации относится к кремнийорганической группе, замещенной по своим трем свободным валентностям группами, перечисленными в данном документе под определением замещенного амина. Примеры включают триметилсиллил, трет-бутилдиметилсиллил, трифенилсиллил и т. п.

[0206] Любое определение в данном документе может применяться в комбинации с любым другим определением для описания составной структурной группы. Согласно правилу, замыкающим элементом любого такого определения является тот, который присоединяется к исходному фрагменту. Например, составная группа алкиламидо будет представлять собой алкильную группу, присоединенную к исходной молекуле посредством амидогруппы, и термин алкоксиалкил будет представлять собой алкоксигруппу, присоединенную к исходной молекуле посредством алкильной группы.

[0207] Если определено, что группа представляет собой “ноль,” это означает, что указанная группа отсутствует.

[0208] Термин “необязательно замещенный” означает, что предшествующая группа может быть замещенной или незамещенной. В случае замещения заместители в “необязательно замещенной” группе могут включать без ограничения один или несколько заместителей, независимо выбранных из следующих групп или конкретно обозначенной совокупности групп, отдельно или в комбинации: низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, низший алканоил, низший гетероалкил, низший гетероциклоалкил, низший галогеналкил, низший галогеналкенил, низший галогеналкинил, низший пергалогеналкил, низший пергалогеналкокси, низший циклоалкил, фенил, арил, арилокси, низший алкокси, низший галогеналкокси, оксо, низший ацилокси, карбонил, карбоксил, низший алкилкарбонил, низший карбоксисложный эфир, низший карбоксамидо, циано, водород, галоген, гидроксид, амина, низший алкиламино, ариламино, амидо, нитро, тиол, низший алкилтио, низший галогеналкилтио, низший пергалогеналкилтио, арилтио, сульфонат, сульфоновая кислота, тризамещенный силлил,  $N_3$ , SH, SCH<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, пиридинил, тиофен, фуранил, низший карбамат и низшая мочевины. В случае структурной осуществимости два заместителя могут быть соединены вместе с образованием конденсированного пяти-, шести- или семичленного карбоциклического или гетероциклического кольца, состоящего из нуля-трех гетероатомов, например, с образованием метилendiокси или этилендиокси. Необязательно замещенная группа может быть незамещенной (например, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), полностью замещенной (например, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), монозамещенной (например, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F) или замещенной на каком-либо уровне между полностью замещенной и монозамещенной (например, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>). При указании заместителей без определения как замещение, охвачены как замещенная, так и

незамещенная формы. Если заместитель определен как “замещенный”, конкретно подразумевается замещенная форма. Кроме того, при необходимости для конкретного фрагмента могут быть определены разные совокупности необязательных заместителей; в таких случаях необязательное замещение будет таким, как определено, зачастую непосредственно после фразы “необязательно замещенный”.

[0209] В некоторых вариантах осуществления термин “необязательно замещенный” или “замещенный” означает, что обозначенная группа необязательно замещена одной или несколькими дополнительными группами по отдельности и независимо выбранными из галогена, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(алкил), -N(алкил)<sub>2</sub>, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>алкила, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(алкил), -C(=O)N(алкил)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH(алкил), -S(=O)<sub>2</sub>N(алкил)<sub>2</sub>, алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона. В некоторых других вариантах осуществления необязательные заместители независимо выбраны из галогена, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил), -C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил), -S(=O)<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>фторалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>гетероалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>фторалкокси, -SC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, -S(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила и -S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила. В некоторых вариантах осуществления необязательные заместители независимо выбраны из галогена, -CN, -NH<sub>2</sub>, -OH, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> и -OCF<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления замещенные группы замещены одной или двумя из предыдущих групп. В некоторых вариантах осуществления необязательный заместитель при алифатическом атоме углерода (ациклический или циклический) включает оксо (=O).

[0210] Термин R или термин R', появляясь сами по себе и без числового обозначения, если не указано иное, относится к фрагменту, выбранному из водорода, алкила, циклоалкила, гетероалкила, арила, гетероарила и гетероциклоалкила, любой из которых может быть необязательно замещен. Такие группы R и R' следует рассматривать как необязательно замещенные, как определено в данном документе. Имеет ли группа R числовое обозначение или нет, каждая группа R, в том числе R, R' и R<sup>n</sup>, где n=(1, 2, 3, ... n), каждый заместитель и каждый термин следует рассматривать как независимые от каждого другого в контексте выбора из группы. В случае если любые переменная, заместитель или термин (например, арил, гетероцикл, R и т. д.) появляются более одного раза в формуле или общей структуре, их определение в каждом случае является независимым от определения в каждом другом случае. Специалистам в данной области техники будет дополнительно понятно, что некоторые группы могут быть присоединены к исходной молекуле или могут занимать положение в цепи элементов с любого записанного конца. Например, несимметричная группа, такая как -C(=O)N(R)-, может быть присоединена к исходному фрагменту либо при углероде, либо при азоте.

[0211] Существуют асимметричные центры в соединениях, раскрытых в данном документе. Такие центры обозначены символами “R” или “S” в зависимости от

конфигурации заместителей вокруг хирального атома углерода. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все стереохимические изомерные формы, включая диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также d-изомеры и l-изомеры и их смеси. Отдельные стереоизомеры соединений могут быть получены синтетически из коммерчески доступных исходных материалов, которые содержат хиральные центры, или путем получения смесей энантиомерных продуктов с последующим разделением, например, путем превращения в смесь диастереомеров с последующим разделением или перекристаллизацией, хроматографических методик, прямого разделения энантиомеров на хиральных хроматографических колонках или любого другого подходящего способа, известного в уровне техники. Исходные соединения конкретной стереохимии являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены и разделены с помощью методик, известных из уровня техники. Кроме того, соединения, раскрытые в данном документе, могут существовать в виде геометрических изомеров. Настоящее изобретение включает все цис-, транс-, син-, анти-, entgegen(E)- и zusammen(Z)-изомеры, а также их подходящие смеси. Кроме того, соединения могут существовать в виде таутомеров; данным изобретением предусмотрены все таутомерные изомеры. Кроме того, соединения, раскрытые в данном документе, могут существовать в несольватированной, а также сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Как правило, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам.

[0212] Термин “связь” относится к ковалентной связи между двумя атомами, или два фрагмента при соединении атомов с помощью связи считаются частью большей подструктуры. Связь может быть одинарной, двойной или тройной, если не указано иное. Пунктирная линия между двумя атомами на рисунке молекулы указывает на то, что в данном положении дополнительная связь может присутствовать или отсутствовать.

[0213] Подразумевается, что термин “заболевание” при использовании в данном документе является, как правило, синонимичным и применяется взаимозаменяемо с терминами “нарушение”, “синдром” и “состояние” (как при патологическом состоянии) в том, что все они отражают аномальное состояние организма человека или животного или одной из его частей, что нарушает нормальное функционирование, как правило, проявляется отличаемыми признаками и симптомами и обуславливает снижение продолжительности или качества жизни человека или животного.

[0214] Термин “комбинированная терапия” означает введение двух или более терапевтических средств для лечения терапевтического состояния или нарушения, описанных в настоящем изобретении. Такое введение охватывает совместное введение этих терапевтических средств по сути одновременным образом, таким как в единой капсуле, содержащей фиксированное соотношение активных ингредиентов, или в нескольких отдельных капсулах в случае каждого активного ингредиента. Кроме того, такое введение также охватывает применение каждого типа терапевтического средства последовательным образом. В любом случае схема лечения будет обеспечивать полезные эффекты

комбинации лекарственных средств в лечении состояний или расстройств, описанных в данном документе.

[0215] “Ингибитор GLUT9” применяют в данном документе для ссылки на соединение, которое характеризуется  $IC_{50}$  в отношении активности GLUT9, составляющей не более приблизительно 100 мкМ и более предпочтительно, как правило, не более приблизительно 50 мкМ, измеренной в анализе GLUT9, в целом описанном в данном документе. “ $IC_{50}$ ” представляет собой такую концентрацию ингибитора, которая обеспечивает снижение активности фермента (например, GLUT9) до полумаксимального уровня. Было обнаружено, что определенные соединения, раскрытые в данном документе, характеризуются ингибированием в отношении GLUT9. В определенных вариантах осуществления соединения характеризуются  $EC_{50}$  в отношении GLUT9, составляющей не более приблизительно 2 мкМ; в других дополнительных вариантах осуществления соединения характеризуются  $EC_{50}$  по отношению к GLUT9, составляющей не более приблизительно 1 мкМ; в других дополнительных вариантах осуществления соединения характеризуются  $EC_{50}$  в отношении GLUT9, составляющей не более приблизительно 500 нМ, измеренной в анализе GLUT9, описанном в данном документе.

[0216] Предполагается, что фраза “терапевтически эффективный” определяет количество активных ингредиентов, применяемых в лечении заболевания или нарушения или для достижения клинического результата.

[0217] Термин “фармацевтически приемлемый” относится к таким соединениям (или солям, пролекарствам, таутомерам, цвиттерионным формам и т. д.), которые подходят для применения при контакте с тканями пациента без чрезмерной токсичности, раздражения и аллергической реакции, соответствуют рациональному соотношению польза/риск и эффективны при их предполагаемом применении.

[0218] При использовании в данном документе “осуществление лечения”, “лечение” и т. п. означает облегчение заболевания, таким образом, чтобы снизить, облегчить или устранить его причину, его прогрессирование, его тяжесть или один или несколько его симптомов, или иным образом преимущественно изменить заболевание у субъекта. В определенных вариантах осуществления предполагается, что ссылка на “осуществление лечения” или “лечение” субъекта, подверженного риску развития заболевания или риску прогрессирования заболевания до худшего состояния, включает профилактику. Предупреждение заболевания может включать полную защиту от заболевания, например, как в случае предупреждения инфекции, вызванной патогеном, или может включать предупреждение прогрессирования заболевания, например, от преддиабета до диабета. Например, предупреждение заболевания может не означать полное обращение какого-либо эффекта, связанного с заболеваниями на любом уровне, но вместо этого может означать предупреждение симптомов заболевания до клинически значимого или выявляемого уровня. Предупреждение заболеваний также может означать предупреждение прогрессирования заболевания до более поздней стадии заболевания.

[0219] Термин “пациент”, как правило, синонимичен терминам “субъект” и

включает всех млекопитающих, в том числе людей. Примеры млекопитающих включают людей, домашний скот, такой как коровы, козы, овцы, свиньи и кролики, и животных-компаньонов, таких как собаки, кошки, кролики и лошади. Предпочтительно пациент, или субъект, или млекопитающее представляет собой человека.

[0220] Термин “пролекарство” относится к соединению, которое становится более активным *in vivo*. Некоторые соединения, раскрытые в данном документе, также могут существовать в виде пролекарств, как описано в *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Цюрих, Швейцария, 2003; T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, том 14 из A.C.S. Symposium Series и Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987). Пролекарства соединений, описанных в данном документе, представляют собой структурно модифицированные формы соединения, которые легко претерпевают химические изменения в физиологических условиях с получением соединения. Кроме того, пролекарства могут превращаться в соединение путем химических или биохимических способов в условиях *ex vivo*. Например, пролекарства могут медленно превращаться в соединение при помещении в резервуар трансдермального пластыря с подходящим ферментом или химическим реагентом. Пролекарства зачастую являются применимыми, поскольку в некоторых ситуациях их введение может быть более легким по сравнению с соединением или исходным лекарственным средством. Например, они могут быть биологически доступными при пероральном введении, тогда как исходное лекарственное средство - нет. Пролекарство также может характеризоваться улучшенной растворимостью в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. Широкий ряд производных пролекарств известен в уровне техники, таких как основанные на гидролитическом расщеплении или окислительной активации пролекарства. Примером пролекарства без ограничения было бы соединение, которое вводится в виде сложного эфира (“пролекарство”), а затем метаболически гидролизуется до карбоновой кислоты, активной молекулы. Дополнительные примеры включают пептидные производные соединения.

[0221] Соединения, раскрытые в данном документе, могут существовать в виде фармацевтически приемлемых солей. Настоящее изобретение включает соединения, перечисленные выше, в форме солей, включая соли присоединения кислоты. Подходящие соли включают соли, образованные с помощью как органических, так и неорганических кислот. Такие соли присоединения кислоты обычно будут фармацевтически приемлемыми. Однако соли из фармацевтически неприемлемых солей могут применяться в получении и очистке рассматриваемого соединения. Также могут быть образованы соли присоединения основания и являться фармацевтически приемлемыми. Для более полного обсуждения получения и отбора солей следует сослаться на *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VHCA, Цюрих, Швейцария, 2002).

[0222] Термин “фармацевтически приемлемая соль” при использовании в данном

документе относится к солям или цвиттер-ионным формам соединений, раскрытых в данном документе, которые являются водо- или жирорастворимыми или диспергируемыми и фармацевтически приемлемыми, как определено в данном документе. Соли могут быть получены во время конечного выделения и очистки соединений или по отдельности путем осуществления реакции подходящего соединения в форме свободного основания с подходящей кислотой. Иллюстративные соли присоединения кислоты включают ацетат, адипат, альгинат, L-аскорбат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (безилат), бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, диглюконат, формиат, fumarат, гентизат, глутарат, глицерофосфат, гликолят, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат), лактат, малеат, малонат, DL-манделат, мезитиленсульфонат, метансульфонат, нафтиленсульфонат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфонат, пикрат, пивалат, пропионат, пироглутамат, сукцинат, сульфонат, тартрат, L-тартрат, трихлорацетат, трифторацетат, фосфат, глутамат, бикарбонат, пара-толуолсульфонат (п-тозилат) и ундеcanoат. Также основные группы в соединениях, раскрытых в данном документе, могут быть кватернизованы с помощью метил-, этил-, пропил- и бутилхлоридов, -бромидов и -йодидов; диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфатов; децил-, лаурил-, миристил- и стерилхлоридов, -бромидов и -йодидов, а также бензил- и фенэтилбромидов.

[0223] Соединения, предусмотренные в данном документе, могут необязательно существовать в виде фармацевтически приемлемых солей, включая фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, полученные из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Иллюстративные кислоты включают без ограничения уксусную кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, лимонную кислоту, этенсульфоновую кислоту, дихлоруксусную кислоту, муравьиную кислоту, fumarовую кислоту, глюконовую кислоту, глутаминовую кислоту, гиппуровую кислоту, бромистоводородную кислоту, хлористоводородную кислоту, изэтионовую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, муциновую кислоту, азотную кислоту, щавелевую кислоту, памоевую кислоту, пантотеновую кислоту, фосфорную кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, винную кислоту, щавелевую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту и т. п.

[0224] Примеры неорганических кислот, которые можно использовать для образования фармацевтически приемлемых солей присоединения, включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту и фосфорную кислоту. Примеры органических кислот, которые можно использовать для образования фармацевтически приемлемых солей присоединения, включают щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, янтарную кислоту и лимонную кислоту. Соли также могут быть образованы путем координации соединений со щелочным металлом или щелочноземельным ионом. Следовательно, в настоящем изобретении рассматриваются

соли натрия, калия, магния и кальция соединений, раскрытых в данном документе, и т. п.

[0225] Соли присоединения основания могут быть получены во время конечного выделения и очистки соединений путем осуществления реакции карбоксигруппы с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат катиона металла, или с аммиаком или органическим первичным, вторичным или третичным амином. Катионы фармацевтически приемлемых солей включают литий, натрий, калий, кальций, магний и алюминий, а также катионы нетоксичного четвертичного амина, такие как аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, диэтиламин, этиламин, трибутиламин, пиридин, *N*, *N*-диметиланилин, *N*-метилпиперидин, *N*-метилморфолин, дициклогексиламин, прокаин, дибензиламин, *N*, *N*-дибензилфенэтиламин, 1-эфенамин и *N*, *N*'-дибензилэтилендиамин. Другие иллюстративные органические амины, применимые для образования солей присоединения основания, включают этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперидин и пиперазин.

[0226] Некоторые соединения, представленные в данном документе, которые содержат карбоновокислую функциональную группу, необязательно могут существовать в виде фармацевтически приемлемых солей, содержащих нетоксичные фармацевтически приемлемые катионы металлов и катионы, полученные из органических оснований. Иллюстративные металлы включают без ограничения алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т. п. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемым металлом является натрий. Иллюстративные органические основания включают без ограничения бензатин (*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-дибензилэтан-1,2-диамин), хлорпрокаин (2-(диэтиламино)этил-4-(хлорамино)бензоат), холин, диэтанолламин, этилендиамин, меглюмин ((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-(метиламино)гексан-1,2,3,4,5-пентаол), прокаин (2-(диэтиламино)этил-4-аминобензоат) и т. п. Некоторые фармацевтически приемлемые соли перечислены в Berge, *et. al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977).

[0227] Соль соединения может быть получена путем осуществления реакции подходящего соединения в форме свободного основания с подходящей кислотой.

[0228] Соли присоединения кислоты могут быть получены в виде непосредственных продуктов синтеза соединений. В качестве альтернативы свободное основание может быть растворено в подходящем растворителе, содержащем подходящую кислоту, и соль выделяют путем выпаривания растворителя или иного разделения соли и растворителя. Соединения, предусмотренные в данном документе, могут образовывать сольваты со стандартными низкомолекулярными растворителями с применением способов, известных специалисту в данной области техники.

[0229] Кроме того, соединения, описанные в данном документе, могут существовать в несольватированной, а также сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Считается, что сольватированные формы соединений, представленных в данном документе, также раскрыты в данном документе.

[0230] Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает формы добавления растворителя. В некоторых вариантах осуществления сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и образованы в ходе способа выделения или кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Гидраты образуются в случае, если растворителем является вода, или алкоголяты образуются в случае, если растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в данном документе, легко получают или образуются в ходе способов, описанных в данном документе. Кроме того, соединения, представленные в данном документе, необязательно существуют в несольватированной, а также сольватированной формах.

[0231] В некоторых вариантах осуществления участки на органических радикалах (например, алкильные группы, ароматические кольца) соединений, описанных в данном документе, чувствительны к различным метаболическим реакциям. Введение подходящих заместителей в органические радикалы будет обеспечивать снижение, минимизацию или устранение данного метаболического пути. В конкретных вариантах осуществления подходящим заместителем для снижения или устранения чувствительности ароматического кольца к метаболическим реакциям является, исключительно в качестве примера, галоген, дейтерий, алкильная группа, галогеналкильная группа или дейтероалкильная группа.

[0232] В другом варианте осуществления соединения, описанные в данном документе, мечены изотопом (например, радиоактивным изотопом) или с помощью других иных способов. Соединения, описанные в данном документе, включают меченные изотопом соединения, которые идентичны указанным в различных формулах и структурах, представленных в данном документе, за исключением того факта, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе. Примеры изотопов, которые можно включать в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы, фтора, хлора, йода, фосфора, такие как, например,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ . В одном аспекте меченные изотопом соединения, описанные в данном документе, например, такие, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , применимы в анализах распределения лекарственных средств и/или субстрата в тканях. В одном аспекте замещение изотопами, такими как дейтерий, обеспечивает определенные терапевтические преимущества, приводящие к большей метаболической стабильности, такой как, например, увеличение периода полужизни *in vivo* или снижение требований к дозировке.

[0233] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, обладают одним или несколькими стереоцентрами, и каждый стереоцентр существует независимо либо в R-, либо в S-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления соединение существует в R-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления соединение существует в S-конфигурации. Соединения, представленные в

данном документе, включают все диастереомеры, отдельные энантиомеры, атропоизомеры и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Соединения и способы, представленные в данном документе, включают все цис-, транс-, син-, анти-, entgegen(E)- и zusammen(Z)-изомеры, а также их соответствующие смеси.

[0234] При необходимости отдельные стереоизомеры получают с помощью способов, таких как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров с применением хиральных хроматографических колонок, или разделение диастереомеров с применением либо нехиральных, либо хиральных хроматографических колонок, или кристаллизация и перекристаллизация в подходящем растворителе или смеси растворителей. В определенных вариантах осуществления соединения получают в виде их отдельных стереоизомеров путем осуществления реакции рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим средством с образованием пары диастереомерных соединений/солей, разделения диастереомеров и извлечения оптически чистых отдельных энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления разделение отдельных энантиомеров проводят с применением ковалентных диастереомерных производных соединений, описанных в данном документе. В другом варианте осуществления диастереомеры разделяют с помощью методик отделения/разделения на основе различий в растворимости. В других вариантах осуществления разделение стереоизомеров проводят посредством хроматографии или посредством образования диастереомерных солей и разделения посредством перекристаллизации, или хроматографии, или любой их комбинации. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. В некоторых вариантах осуществления стереоизомеры получают посредством стереоселективного синтеза.

#### **Фармацевтические композиции и составы**

[0235] Составы могут быть получены любым подходящим способом, как правило, с помощью однородного смешивания активного(-ых) соединения(-ий) с жидкостями или мелкоизмельченными твердыми носителями или тем и другим в необходимых соотношениях и затем, при необходимости, формирования полученной смеси в требуемую форму.

[0236] Традиционные вспомогательные вещества, такие как связующие средства, наполнители, приемлемые смачивающие средства, смазывающие средства для таблетирования и разрыхлители могут применяться в таблетках и капсулах для перорального введения. Жидкие препараты для перорального введения могут находиться в форме растворов, эмульсий, водных или масляных суспензий и сиропов. В качестве альтернативы препараты для перорального применения могут находиться в форме порошка, который может быть восстановлен водой или другой подходящей жидкой средой-носителем перед применением. В жидкие препараты могут быть добавлены дополнительные добавки, такие как суспендирующие или эмульгирующие средства, неводные среды-носители (включая съедобные масла), консерванты и ароматизаторы и красящие вещества. Парентеральные лекарственные формы могут быть получены путем

растворения соединения, представленного в данном документе, в подходящей жидкой среде-носителе и стерилизации фильтрованием раствора перед наполнением и герметизацией подходящих флакона или ампулы. Это представляет собой лишь несколько примеров из множества соответствующих способов, широко известных в уровне техники, для получения лекарственных форм.

[0237] Соединение по настоящему изобретению может быть составлено в фармацевтические композиции с применением методик, широко известных специалистам в уровне техники. Подходящие фармацевтически приемлемые носители, кроме указанных в данном документе, известны в уровне техники; например, см. Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro *et al.*).

[0238] Поскольку возможным является то, что для применения в профилактике или лечении соединение, представленное в данном документе, может при альтернативном применении вводиться в виде необработанного или чистого химического препарата, предпочтительно, однако, предоставлять соединение или активный ингредиент в виде фармацевтического состава или композиции, дополнительно содержащих фармацевтически приемлемый носитель.

[0239] Фармацевтические составы включают подходящие для перорального, ректального, назального, местного (включая буккальное и сублингвальное), вагинального или парентерального (включая внутримышечное, подкожное и внутривенное) введения или в форме, подходящей для введения ингаляцией, инсуффляцией или с помощью трансдермального пластыря. Трансдермальные пластыри обеспечивают распределение лекарственного средства с контролируемой скоростью путем предоставления лекарственного средства для всасывания эффективным образом с минимальным разложением лекарственного средства. Как правило, трансдермальные пластыри содержат непроницаемую подложку, одинарный чувствительный к давлению клеевой слой и удаляемый защитный слой с высвобождающей подложкой. Специалисту в данной области техники будут понятны и очевидны методики, подходящие для изготовления требуемого эффективного трансдермального пластыря на основании нужд специалиста.

[0240] Соединения, представленные в данном документе, вместе с традиционными вспомогательным средством, носителем или разбавителем, таким образом, могут быть размещены в форме фармацевтических составов и их стандартных доз и в такой форме могут применяться в виде твердых веществ, таких как таблетки или заполненные капсулы, или жидкостей, таких как растворы, суспензии, эмульсии, настойки, гели или капсулы, заполненные ими, все из которых для перорального применения, в форме суппозиториев для ректального введения или в форме стерильных инъекционных растворов для парентерального (включая подкожное) применения. Такие фармацевтические композиции и их стандартные лекарственные формы могут содержать традиционные ингредиенты в традиционных пропорциях с дополнительными активными соединениями или компонентами или без них, и такие стандартные лекарственные формы могут содержать

любое подходящее эффективное количество активного ингредиента, подходящее для используемого предполагаемого диапазона суточных доз.

[0241] В случае перорального введения фармацевтическая композиция может находиться, например, в форме таблетки, капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическая композиция предпочтительно выполнена в форме единицы дозирования, содержащей конкретное количество активного ингредиента. Примерами таких единиц дозирования являются капсулы, таблетки, порошки гранулы или суспензия с традиционными добавками, такими как лактоза, маннит, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; со связующими средствами, такими как кристаллическая целлюлоза, производные целлюлозы, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатины; с разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал, картофельный крахмал или карбоксиметилцеллюлоза натрия, а также со смазывающими средствами, такими как тальк или стеарат магния. Активный ингредиент также можно вводить с помощью инъекции в виде композиции, где, например, солевой раствор, декстроза или вода могут применяться в качестве подходящего фармацевтически приемлемого носителя.

[0242] Соединения, представленные в данном документе, или их соль, сольват или гидрат, могут применяться в качестве активных ингредиентов в фармацевтических композициях, особенно в качестве модуляторов или ингибиторов транспортера GLUT9. Термин “активный ингредиент”, определенный в контексте “фармацевтической композиции”, относится к компоненту фармацевтической композиции, который обеспечивает первичный фармакологический эффект при сравнении с “неактивным ингредиентом”. который в общем будет рассматриваться как не обеспечивающий фармацевтической пользы.

[0243] При применении соединений, представленных в данном документе, доза может варьироваться в широких пределах и, поскольку является общепринятой и известной врачу или другому клиницисту, она подлежит регулированию в отношении отдельных условий в каждом отдельном случае. Она зависит, например, от природы и тяжести подлежащего лечению заболевания, от состояния пациента, от применяемого соединения или от того, является ли подвергаемое лечению болезненное состояние острым или хроническим, или проводимой профилактики, или от того, вводятся ли дополнительные активные соединения в дополнение к соединениям, представленным в данном документе. Иллюстративные дозы включают без ограничения от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 5000 мг, от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 2500 мг, от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 250 мг, от приблизительно 0,001 мг до 100 мг, от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 50 мг и от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 25 мг. В течение дня можно вводить несколько доз, особенно если рассматриваются в качестве необходимых относительно большие количества, например, 2, 3 или 4 дозы. В зависимости от индивидуума и в случае если считается подходящим со стороны медицинского работника, может быть необходимо

изменить дозу в большую или меньшую сторону от дозы, описанной в данном документе.

[0244] Количество активного ингредиента или его активной соли или производного, требуемое для применения в лечении, будет варьироваться не только с выбранной конкретной солью, а также с путем введения, природой подлежащего лечению состояния и возраста и состояния пациента и в конечном итоге будет находиться на усмотрении лечащего врача или клинициста. Как правило, специалист в данной области техники поймет, как экстраполировать данные *in vivo*, полученные в модельной системе, как правило, животной модели, на другую, такую как человеческая. В некоторых обстоятельствах такие экстраполяции могут быть основаны лишь на весе животной модели по сравнению с другой, такой как млекопитающее, предпочтительно человек, однако более часто такие экстраполяции основаны не просто на значениях веса, а скорее предусматривают ряд факторов. Иллюстративные факторы включают тип, возраст, вес, пол, рацион и патологическое состояние пациента, тяжесть заболевания, путь введения, фармакологические особенности, такие как активность, эффективность, фармакокинетический и токсикологический профили конкретного применяемого соединения, используется ли система доставки лекарственного средства, осуществляется ли лечение или проводится профилактика в отношении острого либо хронического заболевания или вводятся ли дополнительные активные соединения в дополнение к соединениям, представленным в данном документе и как часть комбинации лекарственных средств. Схема введения доз для лечения болезненного состояния с помощью соединений и/или композиций, предусмотренных в данном документе, выбирается в соответствии с рядом факторов, упомянутых выше. Таким образом, фактическая применяемая схема введения доз может широко варьироваться и, следовательно, может отклоняться от предпочтительной схемы введения доз, и специалисту в данной области техники будет известно, что можно тестировать дозу и схему введения доз вне этих типичных диапазонов и, в случае соответствия, их можно применять в способах, представленных в данном документе.

[0245] Требуемая доза может быть удобным образом представлена в однократной дозе или в виде разделенных доз, вводимых с подходящими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в день. Субдоза сама по себе может быть дополнительно разделена, например, на количество дискретных введений с приблизительными промежутками. Суточная доза может быть разделена, особенно если вводятся относительно большие количества, как считается подходящим, на несколько, например, введений из двух, трех или четырех частей. При необходимости, в зависимости от поведения индивидуума, может быть необходимо отклонение в большую или меньшую сторону от предписанной суточной дозы.

[0246] Соединения, представленные в данном документе, можно вводить в виде широкого ряда лекарственных форм для перорального и парентерального применения. Специалистам в данной области техники будет ясно, что лекарственные формы могут содержать в качестве активного компонента либо соединение, представленное в данном

документе, либо фармацевтически приемлемые соль, гидрат или сольват соединения, представленного в данном документе.

[0247] Для получения фармацевтических композиций из соединений, представленных в данном документе, выбор подходящего фармацевтически приемлемого носителя может состоять из твердого, жидкого либо смеси того и другого. Препараты на основе твердой формы включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, саше, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердым носителем может быть одно или несколько веществ, которые также могут действовать как разбавители, ароматизирующие средства, солюбилизаторы, смазывающие средства, суспендирующие средства, связующие средства, консерванты, средства для улучшения распадаемости таблеток или инкапсулирующий материал.

[0248] В порошках носитель представляет собой тонкоизмельченное твердое вещество, которое находится в смеси с тонкоизмельченным активным компонентом.

[0249] В таблетках активный компонент смешан с носителем, обладающим необходимой связующей способностью, в подходящих пропорциях и спрессован до необходимой формы и размера.

[0250] Порошки и таблетки могут содержать варьирующиеся процентные количества активного соединения. Иллюстративное количество в порошке или таблетке может содержать от 0,5 до приблизительно 90 процентов активного соединения; однако специалисту будет известно, когда будут необходимы количества вне данного диапазона. Подходящими носителями для порошков и таблеток являются карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактоза, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, легкоплавкий воск, масло какао и т. п. Термин “получение” относится к составлению активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя с получением капсулы, в которой активный компонент с носителями или без них окружен носителем, который таким образом ассоциирован с ним. Подобным образом, включены саше и пастилки для рассасывания. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, саше и пастилки для рассасывания могут использоваться как твердые формы, подходящие для перорального введения.

[0251] Для получения суппозиториев легкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, сначала расплавляют, а активный компонент диспергируют в нем до однородности, например, перемешиванием. Расплавленную однородную смесь затем выливают в формы удобного размера, обеспечивают охлаждение и тем самым отвердевание.

[0252] Составы, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые, как известно в уровне техники, являются соответствующими.

[0253] Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например, водные или водно-пропиленгликолевые растворы. Например, жидкие препараты

для парентеральной инъекции могут быть составлены в виде растворов в водном растворе полиэтиленгликоля. Инъекционные препараты, например, стерильные инъекционные водные или маслосодержащие суспензии могут быть составлены в соответствии с уровнем техники с применением подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. 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.

[0254] Таким образом, соединения, представленные в данном документе, могут быть составлены для парентерального введения (например, путем инъекции, например, болюсной инъекции или непрерывной инфузии) и могут быть представлены в стандартной дозе в ампулах, предварительно заполненных шприцах, инфузии небольшого объема или многодозовых контейнерах с добавленным консервантом. Фармацевтические композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах-носителях, и могут содержать средства для составления, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. В качестве альтернативы активный ингредиент может находиться в форме порошка, полученного посредством асептического выделения стерильного твердого вещества или посредством лиофилизации из раствора, для восстановления с подходящей средой-носителем, например, стерильной апиrogenной водой, перед применением.

[0255] Водные составы, подходящие для перорального применения, могут быть получены путем растворения или суспендирования активного компонента в воде и добавления подходящих красящих веществ, ароматизаторов, стабилизирующих средств и загустителей, при желании.

[0256] Водные суспензии, подходящие для перорального применения, могут быть получены с помощью диспергирования тонкоизмельченного активного компонента в воде с вязким материалом, таким как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия или другие хорошо известные суспендирующие средства.

[0257] Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для превращения непосредственно перед применением в препарат в жидкой форме для перорального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Такие препараты могут содержать, кроме активного компонента, красящие вещества, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, искусственные и природные подсластители,

диспергирующие вещества, загустители, солюбилизирующие средства и т. п.

[0258] Для местного введения в отношении эпидермиса соединения, представленные в данном документе, могут быть составлены в виде мазей, кремов или лосьонов или в качестве трансдермального пластыря.

[0259] Мази и кремы, например, могут быть составлены с водным или масляным основанием с добавлением подходящих загущающих и/или гелеобразующих средств. Лосьоны могут быть составлены с водным или масляным основанием и, как правило, также будут содержать одно или несколько из эмульгирующих средств, стабилизаторов, диспергирующих средств, суспендирующих средств, загустителей или красящих средств.

[0260] Составы, подходящие для местного введения во рту включают пастилки для рассасывания, содержащие активное средство на ароматизированной основе, обычно сахарозе и аравийской камеди или трагаканте; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь; и ополаскиватели для полости рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

[0261] Растворы или суспензии применяются непосредственно в носовой полости традиционными методами, например, с помощью капельницы, пипетки или спрея. Составы могут быть представлены в одно- или многодозовой форме. В последнем случае капельницы или пипетки это может быть достигнуто путем введения пациенту соответствующего предварительно определенного объема раствора или суспензии. В случае спрея это может быть достигнуто, например, с применением дозирующего распыляющего пульверизатора.

[0262] Введение в дыхательный тракт также может быть достигнуто с применением аэрозольного состава, в котором активный ингредиент представлен в упаковке под давлением с подходящим пропеллентом. Если соединения, представленные в данном документе, или фармацевтические композиции, содержащие их, вводятся в виде аэрозолей, например, в виде назальных аэрозолей или путем ингаляции, это можно осуществлять, например, с применением спрея, небулайзера, насосного небулайзера, ингаляционного аппарата, дозирующего ингалятора или порошкового ингалятора. Фармацевтические формы для введения соединений, представленных в данном документе, в виде аэрозоля могут быть получены с помощью способов, широко известных специалисту в данной области техники. Для их получения, например, можно использовать растворы или дисперсии соединений, представленных в данном документе, в воде, смесях вода/спирт или подходящих солевых растворах с применением обычных добавок, например, бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей абсорбции для увеличения биологической доступности, солюбилизаторов, диспергирующих веществ и других и, при необходимости, обычных пропеллентов, например, включая диоксид углерода, CFC, такие как дихлордифторметан, трихлорфторметан или дихлортetraфторэтан и т. п. Аэрозоль удобным образом может также содержать поверхностно-активное вещество, такое как лецитин. Дозу лекарственного средства можно контролировать с помощью обеспечения

наличия дозирующего клапана.

[0263] В составах, предназначенных для введения в дыхательный тракт, включая интраназальные составы, соединение будет, как правило, характеризоваться размером мелких частиц, например, порядка 10 микрон или меньше. Такой размер частиц можно получить с помощью методов, известных в уровне техники, например, с помощью микронизации. При желании можно применять составы, адаптированные для обеспечения замедленного высвобождения активного ингредиента.

[0264] В качестве альтернативы активные ингредиенты могут быть представлены в форме сухого порошка, например, порошковой смеси соединения в подходящем порошковом основании, таком как лактоза, крахмал, производные крахмала, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидон (PVP). Удобным образом порошковый носитель будет образовывать гель в носовой полости. Порошковая композиция может быть представлена в стандартной дозе, например, в капсулах или картриджах, например, из желатина или в контурных ячейковых упаковках, из которых порошок можно вводить с применением ингалятора.

[0265] Фармацевтические препараты предпочтительно находятся в стандартных лекарственных формах. В такой форме препарат подразделен на однократные дозы, содержащие подходящие количества активного компонента. Стандартная лекарственная форма может представлять собой упакованный препарат, причем упаковка содержит дискретные количества препарата, такие как упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Также стандартная лекарственная форма может представлять собой капсулу, таблетку, саше или пастилку для рассасывания сами по себе, или она может представлять собой соответствующее количество любой из них в упакованной форме.

[0266] Таблетки или капсулы для перорального введения и жидкости для внутривенного введения являются предпочтительными композициями.

[0267] Некоторые варианты осуществления включают способ получения фармацевтической композиции для “комбинированной терапии”, включающий смешивание по меньшей мере одного соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления соединения, раскрытых в данном документе, вместе с по меньшей мере одним известным фармацевтическим средством и фармацевтически приемлемым носителем.

#### **Показания и способы лечения**

[0268] Также в данном документе предусмотрены способы для лечения GLUT9-опосредованных нарушений у субъекта-человека или субъекта-животного, нуждающегося в таком лечении, включающие введение указанному субъекту количества соединения, раскрытого в данном документе, эффективного для снижения или предупреждения указанного нарушения у субъекта, в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным средством для лечения указанного нарушения, которое известно из уровня техники. В связанном аспекте в определенных вариантах осуществления предусмотрены терапевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно

соединение, раскрытое в данном документе, в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами для лечения GLUT9-опосредованных нарушений.

[0269] Считается, что ингибитор GLUT9 представляет собой средство для лечения или профилактики патологических состояний, которые предусматривают высокие уровни мочевой кислоты в крови, а именно - гиперурикемии, подагры (например, подагрического артрита, подагрической почки и подагрического тофуса) и т. п. Кроме того, считается, что он обладает потенциалом применения в качестве средства для лечения или профилактики патологических состояний, которые, как общеизвестно, характеризуются осложнением с гиперурикемией, и, в частности предполагается, характеризуются ассоциацией с высоким уровнем мочевой кислоты, а именно - хронического заболевания почек (СКД), гипертензии, диабета, заболевания сердца (например, сердечно-сосудистого заболевания, сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий), артериосклеротического заболевания, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), псориаза и т. п.

[0270] Конкретные заболевания, подлежащие лечению с помощью соединений, композиций и способов, раскрытых в данном документе, включают гиперурикемию и подагру.

[0271] Помимо того, что они применимы для лечения человека, определенные соединения и составы, раскрытые в данном документе, могут быть также применимы для ветеринарного лечения животных-компаньонов, экзотических животных и сельскохозяйственных животных, в том числе млекопитающих, грызунов и т. п. Более предпочтительные животные включают лошадей, собак и кошек.

[0272] Соответственно, настоящее изобретение также относится к способу ингибирования по меньшей мере одной функции GLUT9, включающему стадию приведения GLUT9 в контакт с соединением, описанным в данном документе. Можно контролировать клеточный фенотип, пролиферацию клеток, активность GLUT9, изменение биохимических результатов, обеспечиваемых активным GLUT9, экспрессию GLUT9 или связывание GLUT9 с природным партнером по связыванию. Такие способы могут представлять собой пути лечения заболевания, биологические анализы, клеточные анализы, биохимические анализы или т. п.

[0273] Также в данном документе предусмотрен способ лечения GLUT9-опосредованного заболевания, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его соли пациенту, нуждающемуся в этом.

[0274] Считается, что ингибитор GLUT9 представляет собой средство для лечения или профилактики патологических состояний, которые предусматривают высокие уровни мочевой кислоты в крови, а именно - гиперурикемии, подагры (например, подагрического артрита, подагрической почки и подагрического тофуса) и т. п. Кроме того, считается, что он обладает потенциалом применения в качестве средства для лечения или профилактики патологических состояний, которые, как общеизвестно, характеризуются осложнением с

гиперурикемией, и, в частности предполагается, характеризуются ассоциацией с высоким уровнем мочевой кислоты, а именно - хронического заболевания почек (СКД), гипертензии, диабета, заболевания сердца (например, сердечно-сосудистого заболевания, сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий), артериосклеротического заболевания, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), псориаза и т. п.

[0275] В одном варианте осуществления заболевание выбрано из гиперурикемии, подагры и неконтролируемой подагры, в том числе сопутствующих нарушений и ассоциированных заболеваний.

[0276] В определенных вариантах осуществления заболевание выбрано из гиперурикемии и подагры.

[0277] Также в данном документе предусмотрено соединение, раскрытое в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата.

[0278] Также в данном документе предусмотрено соединение, раскрытое в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата для лечения GLUT9-опосредованного заболевания.

[0279] Также предусмотрено применение соединения, раскрытого в данном документе, в качестве лекарственного препарата.

[0280] Также предусмотрено применение соединения, раскрытого в данном документе, в качестве лекарственного препарата для лечения GLUT9-опосредованного заболевания.

[0281] Также предусмотрено соединение, раскрытое в данном документе, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения GLUT9-опосредованного заболевания.

[0282] Также предусмотрено применение соединения, раскрытого в данном документе, для лечения GLUT9-опосредованного заболевания.

[0283] Также в данном документе предусмотрен способ ингибирования GLUT9, включающий приведение GLUT9 в контакт с соединением, раскрытым в данном документе, или его солью.

[0284] Также в данном документе предусмотрен способ достижения эффекта у пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его соли пациенту, где эффект выбран из усиления распознавания.

[0285] В определенных вариантах осуществления GLUT9-опосредованное заболевание выбрано из гиперурикемии и подагры.

[0286] Также в данном документе предусмотрен способ достижения эффекта у пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, пациенту, где эффект заключается в снижении уровней мочевой кислоты в крови.

[0287] Также предусмотрен способ модуляции GLUT9-опосредованной функции у

субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе.

[0288] Также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, раскрытое в данном документе, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

[0289] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.

[0290] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального применения выбрана из таблетки и капсулы.

### **Комбинированная терапия**

[0291] В определенных случаях может быть целесообразным введение по меньшей мере одного из соединений, описанных в данном документе (или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или пролекарства на его основе) в комбинации с другим терапевтическим средством. Исключительно в качестве примера, если одним из побочных эффектов, испытываемых пациентом после введения одного из соединений в данном документе, является гипертензия, то целесообразным может быть введение антигипертензивного средства в комбинации с первоначальным терапевтическим средством. Или, исключительно в качестве примера, терапевтическая эффективность одного из соединений, описанных в данном документе, может быть увеличена путем введения вспомогательного средства (т. е. само по себе вспомогательное средство может характеризоваться только минимальной терапевтической пользой, но в комбинации с другим терапевтическим средством общая терапевтическая польза пациенту увеличивается). Или, исключительно в качестве примера, польза, испытываемая пациентом, может быть увеличена путем введения одного из соединений, описанных в данном документе, с другим терапевтическим средством (которое также включает терапевтическую схему), что также характеризуется терапевтической пользой. Лишь в качестве примера, в лечении диабета, предусматривающем введение одного из соединений, описанных в данном документе, увеличенная терапевтическая польза может быть также результатом обеспечения пациента другим терапевтическим средством для диабета. В любом случае, независимо от заболевания, нарушения или состояния, подвергаемых лечению, общая польза, испытываемая пациентом, может представлять собой только сумму двух терапевтических средств, или пациент может испытывать синергетическую пользу.

[0292] Конкретные неограничивающие примеры возможных средств комбинированной терапии включают применение определенных соединений по настоящему изобретению с ингибиторами синтеза мочевой кислоты, урикозурическими средствами и средствами, катаболизирующими мочевую кислоту.

[0293] В одном варианте осуществления указанное урикозурическое средство выбрано из пробенецида, лесинурада, бензбромарона и сульфинпиразона.

[0294] В одном варианте осуществления указанный ингибитор синтеза мочевой кислоты выбран из аллопуринола и фебуксостата.

[0295] В одном варианте осуществления указанное средство, катаболизирующее мочевую кислоту, представляет собой пэглотиказу.

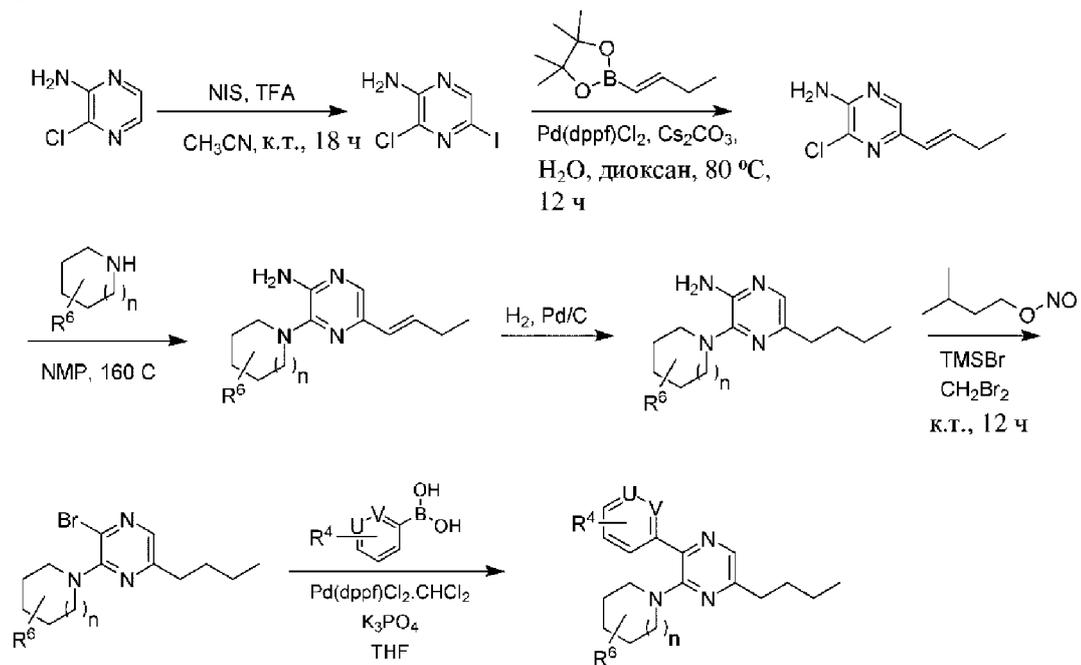
[0296] В одном варианте осуществления указанное другое средство представляет собой колхицин.

[0297] В любом случае несколько терапевтических средств (по меньшей мере одно из которых представляет собой соединение, раскрытое в данном документе) можно вводить в любом порядке или даже одновременно. Если одновременно - несколько терапевтических средств могут быть представлены в единичной унифицированной форме или в нескольких формах (лишь в качестве примера, либо в виде одной пилюли или в виде двух отдельных пилюль). Одно из терапевтических средств можно обеспечивать в нескольких дозах, или оба можно давать в виде нескольких доз. Если не одновременно - временной промежуток между несколькими дозами может иметь любую продолжительность времени в диапазоне от нескольких минут до четырех недель.

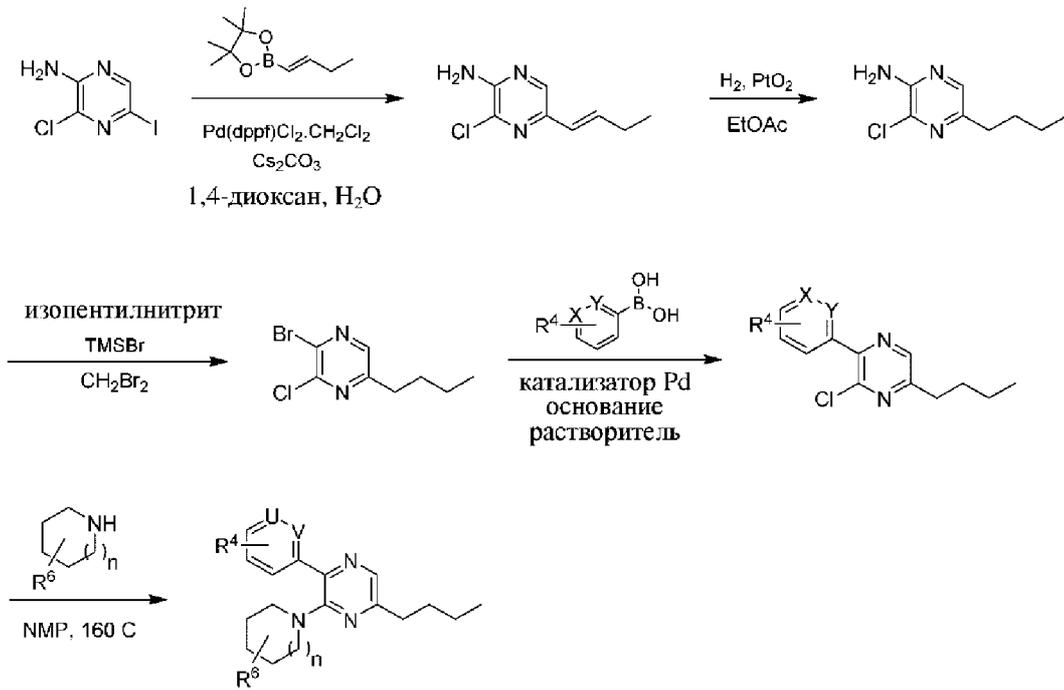
### Общие схемы синтеза

[0298] Следующие схемы можно использовать для осуществления на практике настоящего изобретения.

#### Схема 1



## Схема 2



## Схема 3

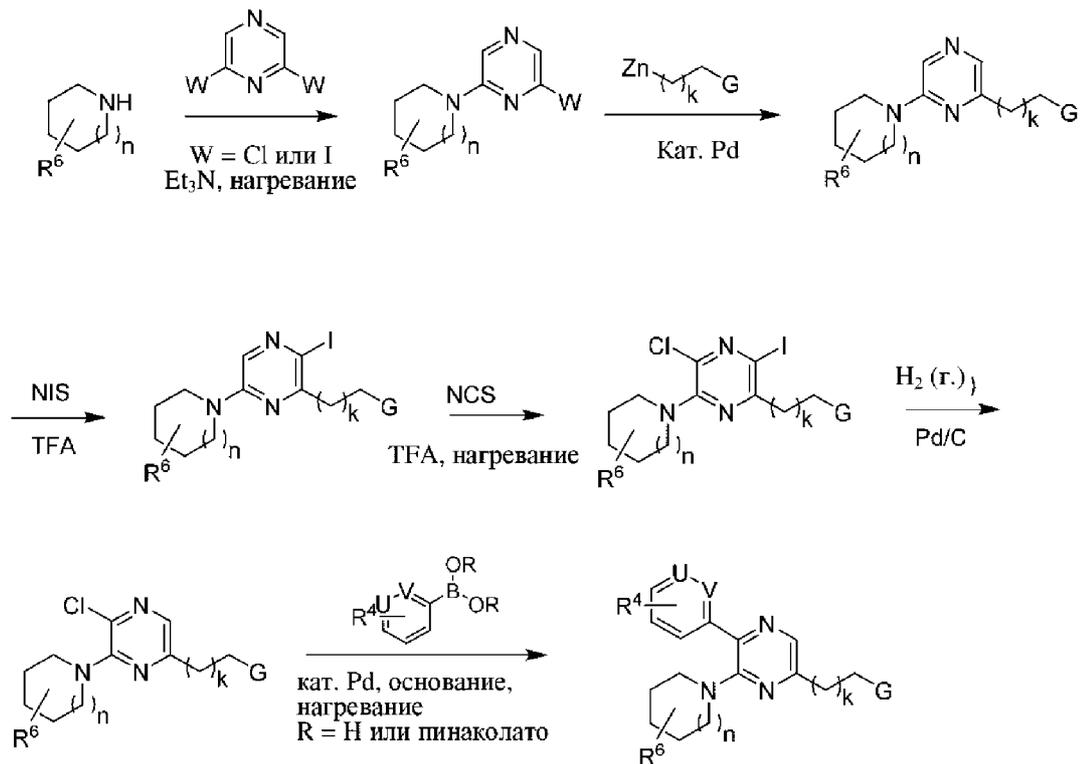


Схема 4

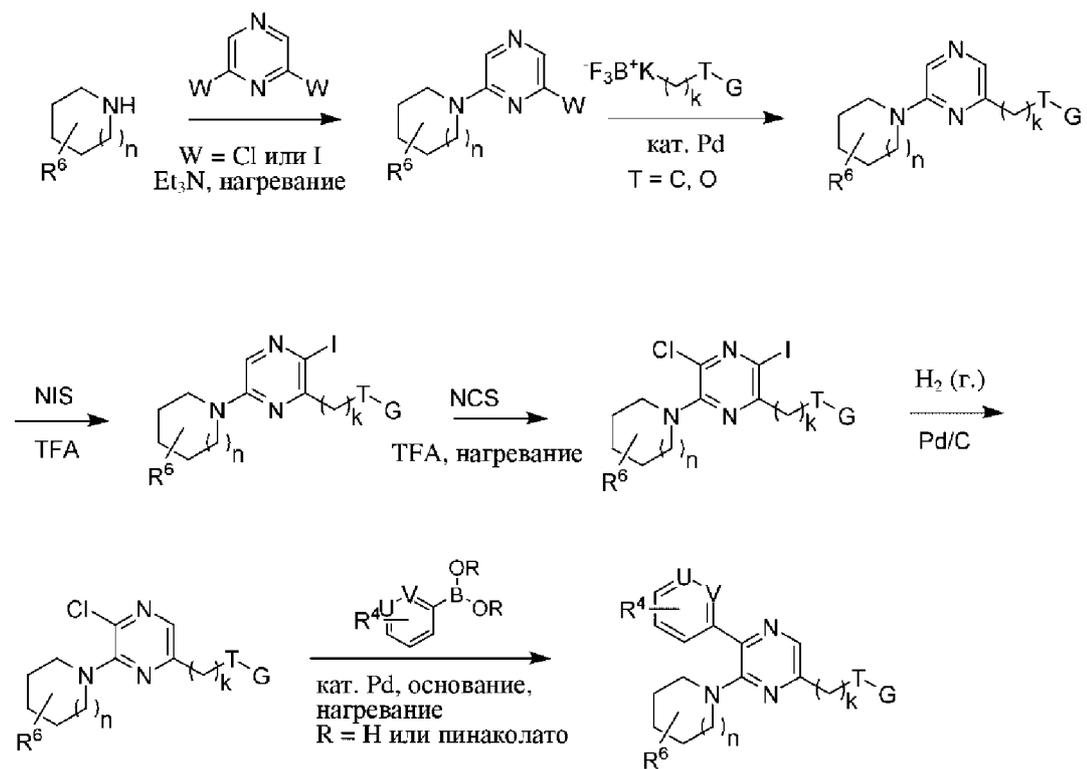


Схема 5

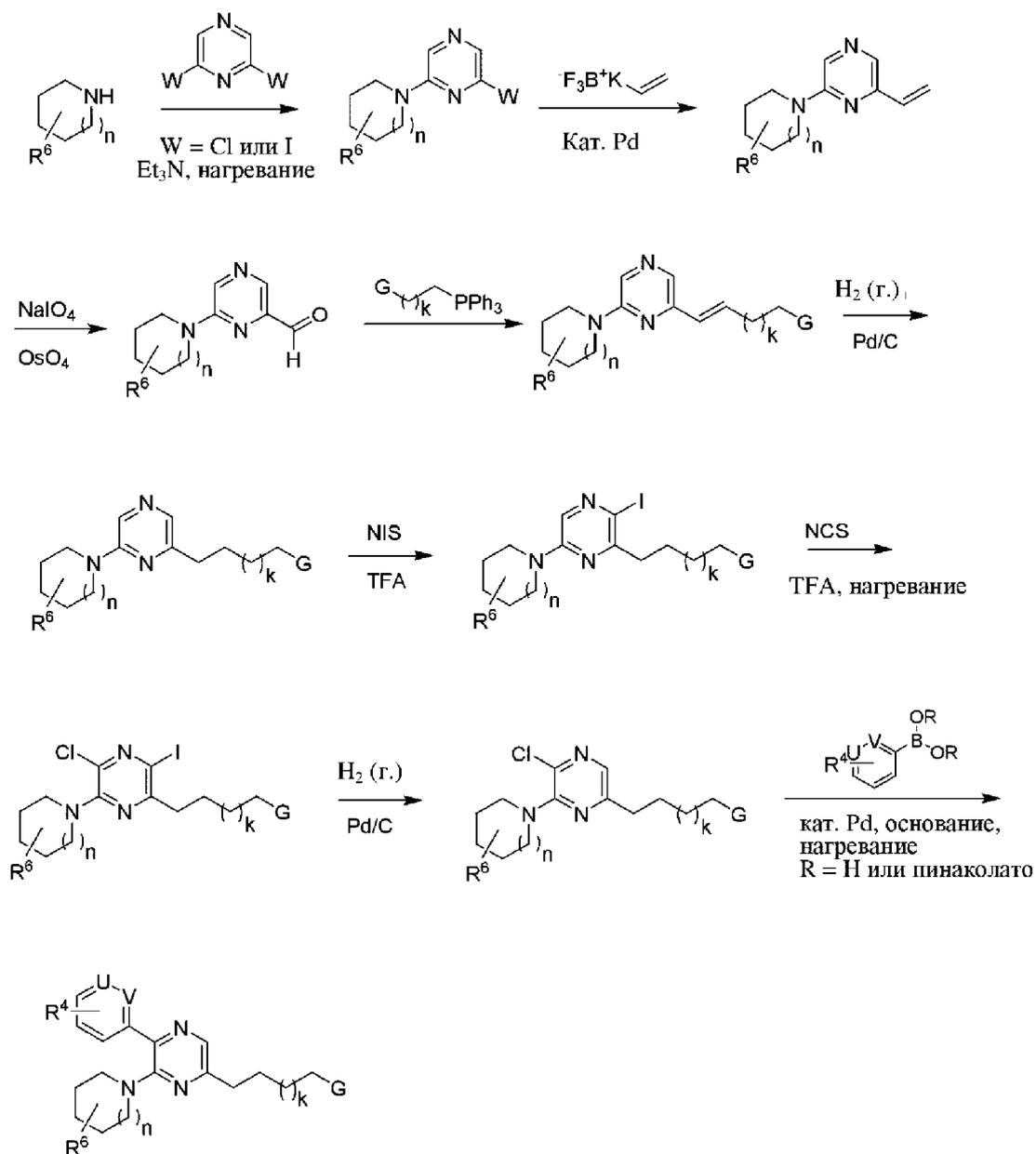


Схема 6

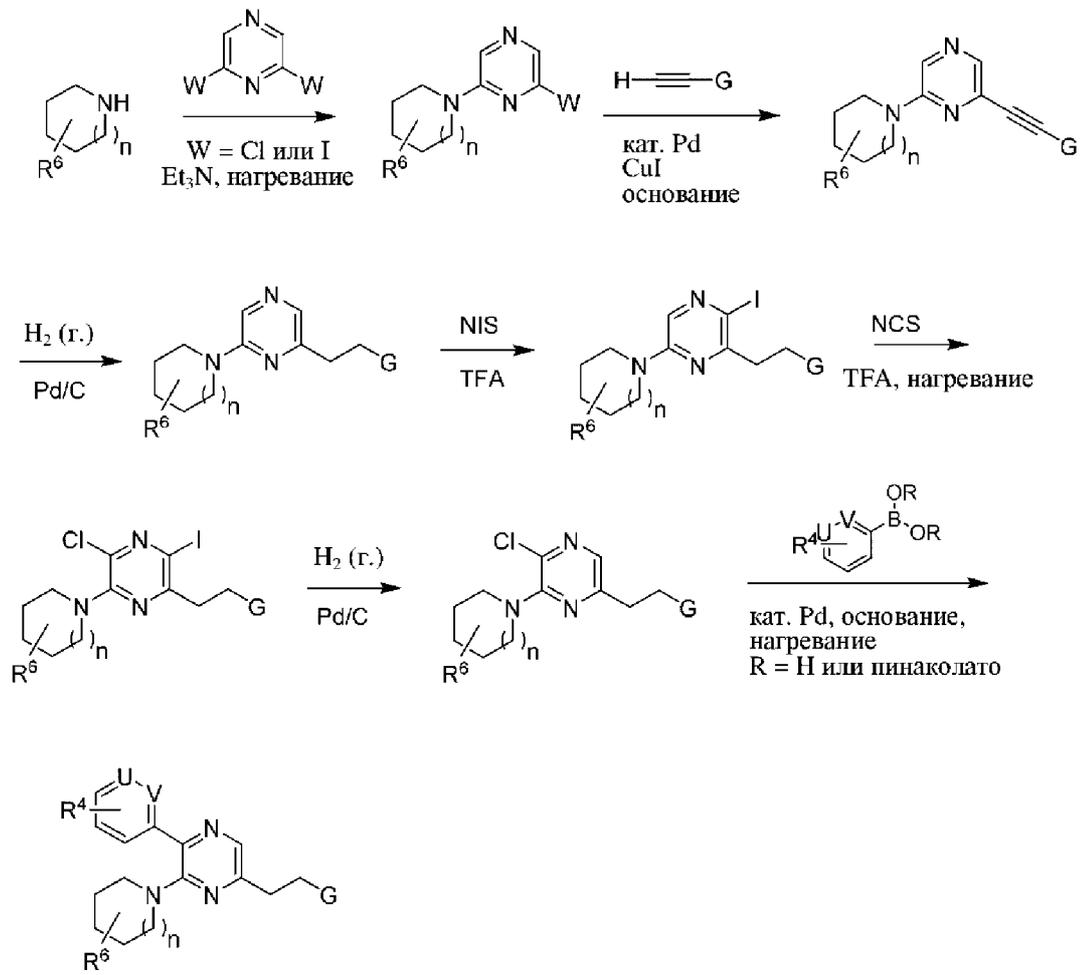


Схема 7

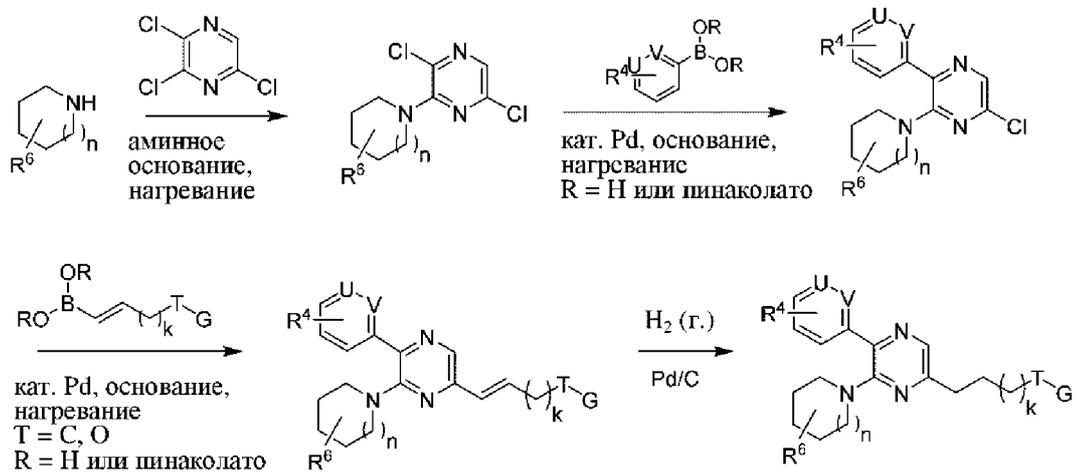
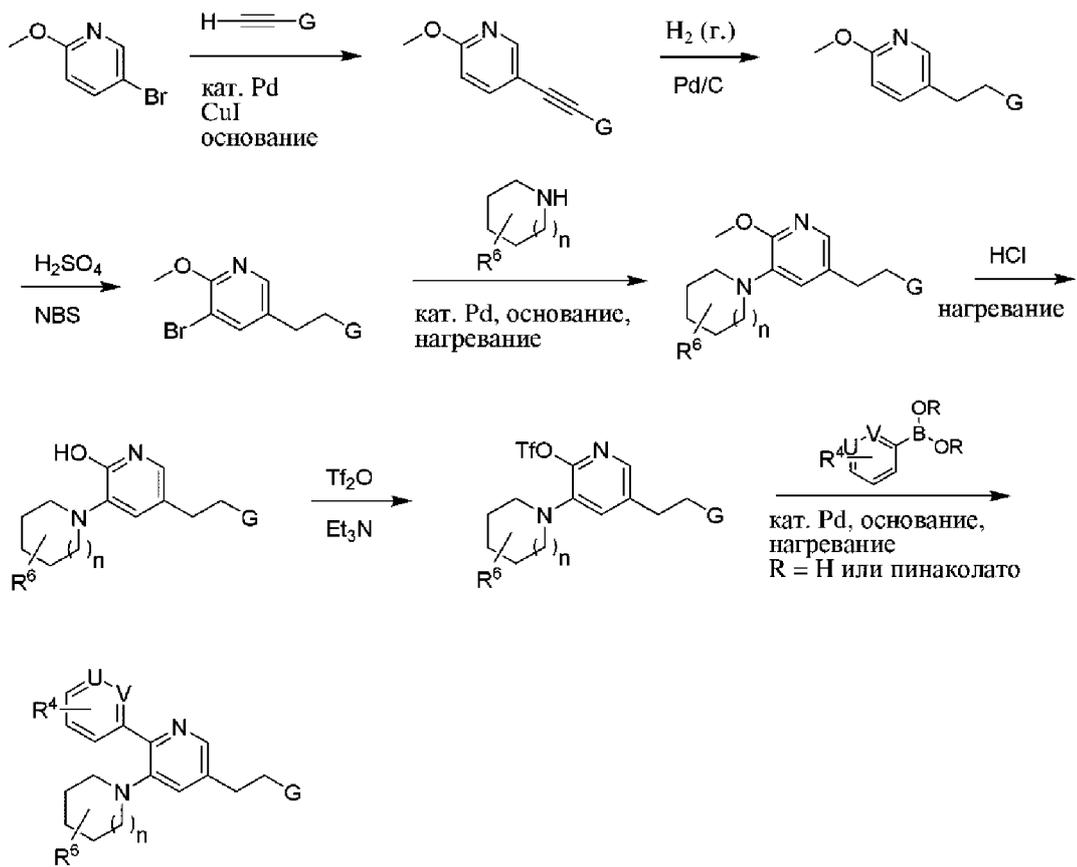
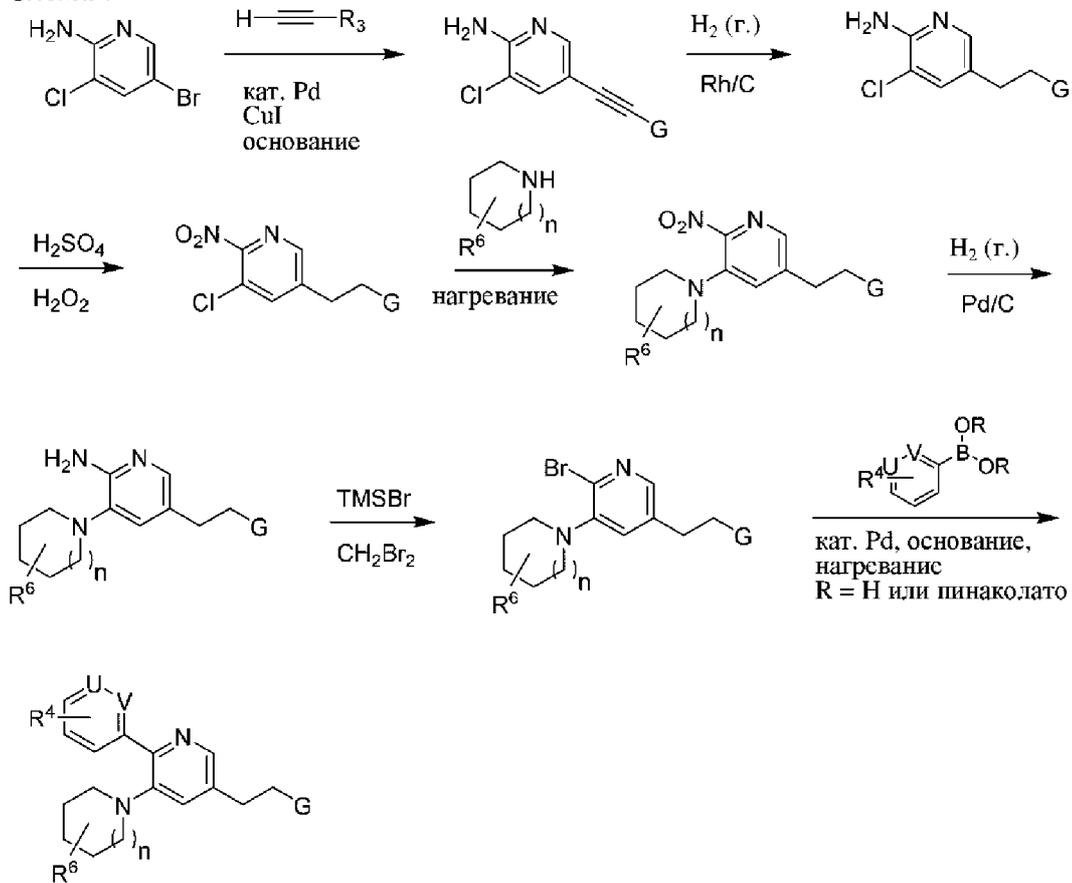


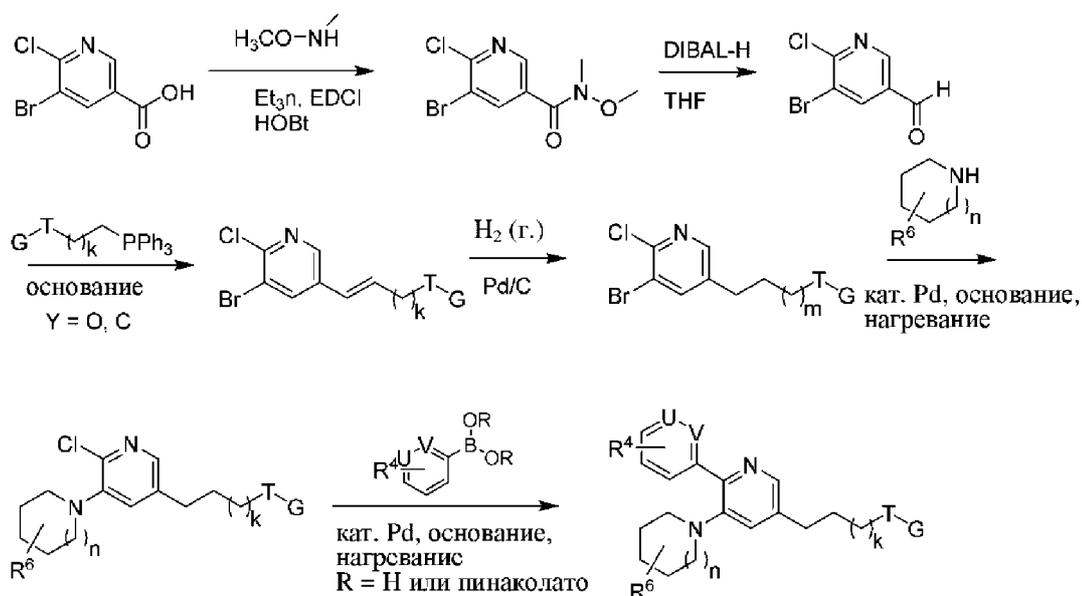
Схема 8



## Схема 9



## Схема 10



## ПРИМЕРЫ

[0299] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами. Все названия согласно IUPAC получали с применением ChemDraw Ultra 11.0.1 компании CambridgeSoft или ChemDraw Ultra 20.0.0.41 компании CambridgeSoft.

### I. Химический Синтез

#### Список часто применяемых сокращений

г (граммы); мг (миллиграммы);

л (литры); мл (миллилитры); мкл (микролитры);

фунт/кв. дюйм (фунты на квадратный дюйм);

М (молярный); mM (миллимолярный); мкМ (микромольный);

МГц (мегагерц);

моль (моли); ммоль (миллимоли);

к. т. (комнатная температура);

ч (часы);

мин (минуты);

TLC (тонкослойная хроматография);

т. пл. (температура плавления);

THF (тетрагидрофуран);

TFA (трифторуксусная кислота);

TFAA (трифторуксусный ангидрид);

Et<sub>3</sub>N (триэтиламин);

NMP (N-метил-2-пирролидин)

CDCl<sub>3</sub> (дейтерированный хлороформ);

N<sub>2</sub>(г.) (газообразный азот)

DMSO (диметилсульфоксид);

SOCl<sub>2</sub> (тионилхлорид)

SiO<sub>2</sub> (оксид кремния);

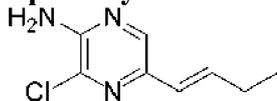
атм (атмосфера);  
EtOAc (этилацетат);  
CHCl<sub>3</sub> (хлороформ);  
HCl (хлористоводородная кислота);  
Ac (ацетил);  
DMF (N, N-диметилформамид);  
Me (метил);  
Et (этил);  
t-Bu (трет-бутил);  
Pr (пропил);  
i-Pr (изопропил);  
Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (карбонат цезия);  
EtOH (этанол);  
MeOH (метанол);  
CD<sub>3</sub>OD (дейтерированный метанол);  
p-TsOH (п-толуолсульфоновая кислота);  
CDI (1,1'-карбонилдиимидазол);  
NaHCO<sub>3</sub> (бикарбонат натрия);  
DCM (дихлорметан);  
DCE (1,2-дихлорэтан);  
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (карбонат калия);  
Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (карбонат натрия);  
ACN или CH<sub>3</sub>CN (ацетонитрил);  
PE (петролейный эфир);  
MTBE (метил-трет-бутиловый эфир);  
Hex (гексаны);  
H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (серная кислота);  
HCl (хлористоводородная кислота);  
TMSBr (бромтриметилсилан);  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (сульфат натрия);  
Boc (трет-бутоксикарбонил);  
DIPEA (диизопропилэтиламин);  
IPA (изопропанол);  
HMDS (гексаметилдисилазан);  
NH<sub>4</sub>Cl (хлорид аммония);  
K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (фосфат калия трехосновный);  
(NH<sub>4</sub>)HCO<sub>3</sub> (бикарбонат аммония);  
EDCI (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид);  
NaOH (гидроксид натрия);  
DMAP (4-диметиламинопиридин);

TMSCl (хлортриметилсилан);  
 NIS (N-йодсукцинимид);  
 NCS (N-хлорсукцинимид);  
 CuI (йодид меди (I));  
 KOAc (ацетат калия);  
 KF (фторид калия);  
 CsF (фторид цезия);  
 NaN<sub>3</sub> (азид натрия);  
 TMP (2,2,6,6-тетраметилпиперидин);  
 K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub> (осмат калия);  
 NaIO<sub>4</sub> (метапериодат натрия);  
 DAST (трифторид (диэтиламино)серы);  
 Pd(OAc)<sub>2</sub> (ацетат палладия);  
 BF<sub>3</sub>·(OEt)<sub>2</sub> (диэтилэфират трифторида бора);  
 CS<sub>2</sub> (сероуглерод);  
 Tf<sub>2</sub>O (трифторметансульфоновый ангидрид);  
 TMSCN (триметилсилилцианид);  
 CDI (1,1'-карбонилдиимидазол);  
 LiAlH<sub>4</sub> (литийалюминийгидрид);  
 TMSN<sub>3</sub> (триметилсилилазид);  
 DMA (N, N-диметилацетамид);  
 FA (муравьиная кислота);  
 NH<sub>2</sub>OH·HCl (гидрохлорид гидроксиламина);  
 DEAD (диэтилазодикарбоксилат);  
 PyBOP (бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфонийгексафторфосфат);  
 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (хлорид бис(трифенилфосфин)палладия);  
 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> ([1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II));  
 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (аддукт дихлорида [1,1'-  
 бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном);  
 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)).

### Способы синтеза

[0300] Следующие промежуточные соединения и примеры можно синтезировать с применением общих процедур синтеза, представленных на схемах 1-10.

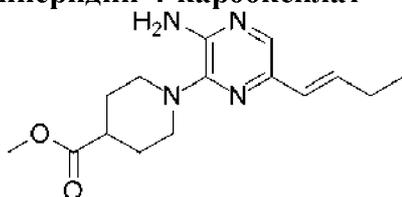
#### Промежуточное соединение 1. (E)-5-(Бут-1-ен-1-ил)-3-хлорпиазин-2-амин



[0301] К смеси 3-хлор-5-йод-пиазин-2-амина (18,0 г, 70,47 ммоль, 1,0 экв.) и 2-[(E)-бут-1-енил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (15,0 г, 82,39 ммоль, 1,2 экв.) в H<sub>2</sub>O (90 мл) и 1,4-диоксане (270 мл) при к. т. добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,75 г, 7,05 ммоль,

0,1 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (68,88 г, 211,40 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $80^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (300 мл), а затем экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 400$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:  $\text{EtOAc}$ =от 20:1 до 3:1) с получением (*E*)-5-(бут-1-ен-1-ил)-3-хлорпиразин-2-амина (22,4 г, выход 86%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (s, 1 H), 6,61 (dt,  $J=6,8, 15,6, 1$  H), 6,28 (d,  $J=15,6, 1$  H), 4,90 (s, br, 2 H), 2,23 (m, 2 H), 1,08 (t,  $J=7,6, 3$  H); LCMS расщ. для  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClN}_3$ : масса/заряд=183; найденное значение: масса/заряд=184 (M+H).

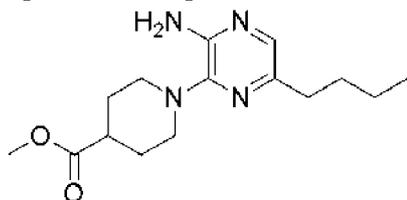
**Промежуточное соединение 2. Метил-(*E*)-1-(3-амино-6-(бут-1-ен-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0302] К раствору (*E*)-5-(бут-1-ен-1-ил)-3-хлорпиразин-2-амина (промежуточное соединение 1) (4,0 г, 21,78 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (80 мл) при к. т. добавляли метилпиперидин-4-карбоксилат (31,19 г, 217,82 ммоль, 10,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $160^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл), а затем экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором ( $1 \times 10$  мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-(*E*)-1-(3-амино-6-(бут-1-ен-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (приблизительно 2 г). pH водной фазы доводили до 5 насыщенным водным раствором лимонной кислоты (5 мл), а затем экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором ( $1 \times 10$  мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (*E*)-1-(3-амино-6-(бут-1-ен-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (5 г, неочищенная), которую получали в виде желтого масла. Неочищенную кислоту растворяли в MeOH (500 мл) и полученный раствор обрабатывали с помощью  $\text{SOCl}_2$  (6,46 г, 54,28 ммоль, 3,94 мл, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $70^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и обрабатывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором ( $1 \times 10$  мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением дополнительного неочищенного метил-(*E*)-1-(3-амино-6-(бут-1-ен-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата, который объединяли с полученным выше материалом и очищали хроматографией на колонке с силикагелем

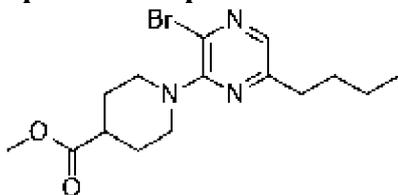
(PE:EtOAc=от 50:1 до 15:1) с получением чистого метил-(*E*)-1-(3-амино-6-(бут-1-ен-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (3,5 г, выход 58%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,44 (s, 1 H), 6,57 (m, 1 H), 6,28 (d,  $J=15,6$ , 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,56 (m, 2 H), 2,58 (m, 1 H), 2,36 (m, 2 H), 2,23 (m, 2 H), 2,09 (m, 2H), 1,93 (m, 2 H), 1,10 (t,  $J=7,2$ , 3 H); LCMS расщ. для  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ : масса/заряд=290; найденное значение: масса/заряд=291 (M+H).

**Промежуточное соединение 3. Метил-1-(3-амино-6-бутилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0303] К раствору метил-(*E*)-1-(3-амино-6-(бут-1-ен-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 2) (6,0 г, 20,66 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) при к. т. добавляли Pd/C (2,0 г, 10% по весу). Полученную реакционную смесь дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью  $\text{H}_2$ (г.). Реакционную смесь затем перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  (15 фунт/кв. дюйм) при к. т. в течение 12 ч. Реакционную смесь затем несколько раз продували с помощью  $\text{N}_2$ (г.), фильтровали через слой целита для удаления Pd-катализатора и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 1:1) с получением метил-1-(3-амино-6-бутилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (4,3 г, выход 71%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 (s, 1 H), 4,50 (s, br, 2 H), 3,69 (s, 3 H) 3,51 (m, 2 H), 2,83 (m, 3 H), 2,55 (t,  $J=7,6$ , 2 H), 2,02 (m, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 1,60 (m, 2 H), 1,33 (m, 2 H), 0,91 (t,  $J=7,2$ , 3 H); LCMS расщ. для  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ : масса/заряд=292; найденное значение: масса/заряд=293 (M+H).

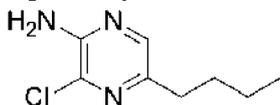
**Промежуточное соединение 4. Метил-1-(3-бром-6-бутилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0304] К раствору метил-1-(3-амино-6-бутилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 3) (0,45 г, 1,54 ммоль, 1,0 экв.) в дибромметане (30 мл) при к. т. в атмосфере  $\text{N}_2$ (г.) добавляли изопентилнитрит (198 мг, 1,69 ммоль, 228 мкл, 1,1 экв.) с последующим добавлением раствора TMSBr (259 мг, 1,69 ммоль, 220 мкл, 1,1 экв.) в дибромметане (15 мл) при к. т. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь обрабатывали с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл), а затем экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором ( $1 \times 10$  мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали

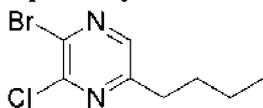
при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией (PE:EtOAc=8:1) с получением метил-1-(3-бром-6-бутилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (0,6 г, выход 55%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для  $C_{15}H_{22}BrN_3O_2$ : масса/заряд=355; обнаруженное: масса/заряд=356 (M+H).

**Промежуточное соединение 5. 5-Бутил-3-хлорпиразин-2-амин**



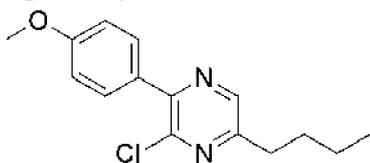
[0305] К раствору (*E*)-5-(бут-1-ен-1-ил)-3-хлорпиразин-2-амин (промежуточное соединение 1) (3,0 г, 16,34 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (120 мл) при к. т. добавляли  $PtO_2$  (370 мг, 1,63 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере  $N_2$ (г.). Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью  $H_2$ . Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере  $H_2$ (г.) (15 фунт/кв. дюйм) при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь продували несколько раз с помощью  $N_2$ (г.), затем фильтровали с удалением катализатора и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-бутил-3-хлорпиразин-2-амин (3,0 г, неочищенный) в виде желтой жидкости. LCMS, рассчитанное для  $C_8H_{12}ClN_3$ : масса/заряд=185; обнаруженное: масса/заряд=186 (M+H).

**Промежуточное соединение 6. 2-Бром-5-бутил-3-хлорпиразин**



[0306] К раствору неочищенного 5-бутил-3-хлорпиразин-2-амин (промежуточное соединение 5) (3,0 г, 16,16 ммоль, 1,0 экв.) в дибромметане (18 мл) при к. т. в атмосфере  $N_2$ (г.) одной порцией добавляли изопентилнитрит (3,79 г, 32,32 ммоль, 4,35 мл, 2,0 экв.) с последующим добавлением раствора  $TMSBr$  (4,95 г, 32,32 ммоль, 4,19 мл, 2,0 экв.) в дибромметане (27 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Затем реакционную смесь выливали в  $H_2O$  (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенную органическую фазу высушивали с помощью безводного  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE: EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением 2-бром-5-бутил-3-хлорпиразина (3,1 г, выход 78%) в виде желтой жидкости.  $^1H$  ЯМР: (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,24 (s, 1 H), 2,76 (t,  $J=7,6$ , 2 H), 1,69 (m, 2 H), 1,38 (m, 2 H), 0,94 (t,  $J=7,6$ , 3 H); LCMS расщ. для  $C_8H_{10}BrClN_2$ : масса/заряд=249; найденное значение: масса/заряд=250 (M+H).

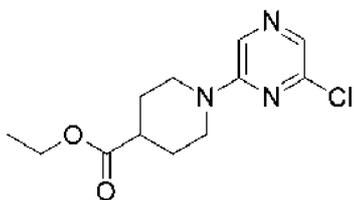
**Промежуточное соединение 7. 5-Бутил-3-хлор-2-(4-метоксифенил)пиразин**



[0307] К смеси 2-бром-5-бутил-3-хлорпиразина (промежуточное соединение 6) (2,5 г, 10,02 ммоль, 1,0 экв.) и (4-метоксифенил)бороновой кислоты (1,37 г, 9,02 ммоль, 0,9 экв.)

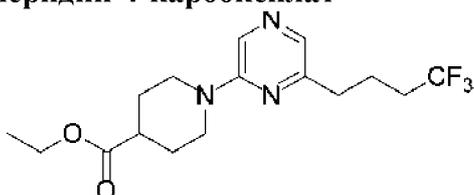
в диоксане (25 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub>(г.) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (818 мг, 1,00 ммоль, 0,1 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,77 г, 20,04 ммоль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (100 мл), а затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением 5-бутил-3-хлор-2-(4-метоксифенил)пиразина (2,3 г, выход 83%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,48 (s, 1 H), 7,73 (d, J=8,4, 2 H), 7,05 (d, J=8,8, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 2,84 (t, J=8,0, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,44 (m, 2 H), 1,00 (t, J=7,2, 3 H); LCMS расч. для C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O: масса/заряд=276; найденное значение: масса/заряд=277 (M+H).

**Промежуточное соединение 8. Этил-1-(6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0308] К раствору 2,6-дихлорпиразина (20,00 г, 134,25 ммоль, 1,0 экв.) и этилпиперидин-4-карбоксилата (22,16 г, 140,96 ммоль, 1,1 экв.) в 1,4-диоксане (600 мл) при к. т. добавляли Et<sub>3</sub>N (14,94 г, 147,64 ммоль, 1,1 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 100°C в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) при перемешивании в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части 1,4-диоксана. Остаток выливали в H<sub>2</sub>O (700 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (1400 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE: EtOAc=от 10:1 до 5:1) с получением этил-1-(6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (29,50 г, выход 74%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 4,19 (m, 4 H), 3,07 (m, 2 H), 2,58 (m, 1 H), 2,03 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 1,27 (t, J=7,2, 3 H); LCMS расч. для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: масса/заряд=269; найденное значение: масса/заряд=270 (M+H).

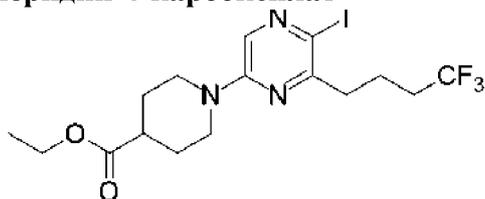
**Промежуточное соединение 9. Этил-1-(6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0309] К смеси Zn (16,82 г, 257,23 ммоль, 3,0 экв.) в THF (180 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли 1,2-дибромэтан (3,16 г, 16,81 ммоль, 1,27 мл, 0,2 экв.).

Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 5 мин., затем снова охлаждали до к. т. Данный цикл нагревания-охлаждения повторяли три дополнительных раза. Затем к смеси добавляли TMSCl (547 мг, 5,04 ммоль, 0,06 экв.) и полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и раствор 1,1,1-трифтор-4-йодбутана (20 г, 84,04 ммоль, 1,0 экв.) в THF (180 мл) по каплям добавляли к смеси в течение 15 минут. Полученную реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли раствор этил-1-(6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 8) (9,56 г, 35,43 ммоль, 1,0 экв.) в THF (300 мл). Реакционную смесь дегазировали и 3 раза продували с помощью N<sub>2</sub> (г.), а затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,89 г, 3,54 ммоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении для удаления THF. Реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (400 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE: EtOAc=от 5:1 до 1:1) с получением этил-1-(6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (14 г, выход 60%) в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ=8,13 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 4,26 (d, J=13,6, 2 H), 4,13 (q, J=7,2, 2 H), 3,12 (m, 2 H), 2,73 (t, J=7,6, 2 H), 2,61 (m, 1 H), 2,16 (m, 2H), 2,05 (m, 4 H), 1,76 (m, 2 H), 1,29 (t, J=7,2, 3 H); LCMS расщ. для C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: масса/заряд=345; найденное значение: масса/заряд=346 (M+H).

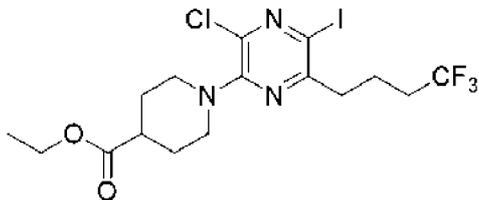
**Промежуточное соединение 10. Этил-1-(5-йод-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0310] К раствору этил-1-(6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 9) (74 г, 214,26 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1000 мл) при к. т. добавляли TFA (24,44 г, 214,26 ммоль, 1,0 экв.) и NIS (62,66 г, 278,56 ммоль, 1,3 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. pH реакционной смеси затем доводили до 8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, а затем реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (1000 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE: EtOAc=от 1:0 до 5:1) с получением этил-1-(5-йод-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (49 г, выход 45%) в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ=7,77 (s, 1 H), 4,19 (m, 4 H), 3,05 (m, 2

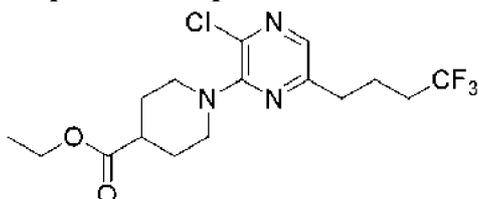
H), 2,83 (t,  $J=7,4$ , 2 H), 2,57 (m, 1 H), 2,19 (m, 2 H), 2,01 (m, 4 H), 1,73 (m, 2 H), 1,27 (t,  $J=7,2$ , 3 H); LCMS расщ. для  $C_{16}H_{21}F_3IN_3O_2$ : масса/заряд=471; найденное значение: масса/заряд=472 (M+H).

**Промежуточное соединение 11. Этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(4,4,4-трифторбутил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0311] К раствору этил-1-(5-йод-6-(4,4,4-трифторбутил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 10) (44 г, 93,36 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (500 мл) при к. т. добавляли NCS (18,70 г, 140,06 ммоль, 1,5 экв.) и TFA (10,64 г, 93,36 ммоль, 1,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и pH доводили до 8 с помощью насыщенного водного  $NaHCO_3$  и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (400 мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 5:1) с получением этил-3-(3-хлор-5-йод-6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата (49 г, выход 93%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для  $C_{16}H_{20}ClF_3IN_3O_2$ : масса/заряд=489; обнаруженное: масса/заряд=506 (M+H).

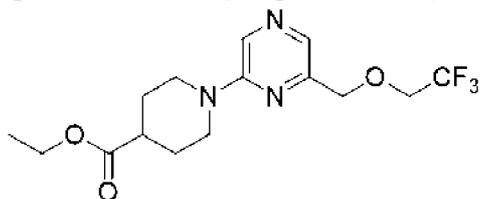
**Промежуточное соединение 12. Этил-1-(3-хлор-6-(4,4,4-трифторбутил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0312] К раствору этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(4,4,4-трифторбутил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 11) (36 г, 73,19 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (300 мл) при к. т. в атмосфере  $N_2$  (г.) добавляли 10% Pd/C (30 г). Полученную суспензию дегазировали и продували с помощью  $H_2$  (г.) 3 раза. Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере  $H_2$  (г.) (30 фунт/кв. дюйм) в течение 12 ч. Затем смесь три раза продували с помощью  $N_2$  (г.), а затем фильтровали через целит с удалением катализатора. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 3:1) с получением этил-1-(3-хлор-6-(4,4,4-трифторбутил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (13 г, выход 45%) в виде желтого масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta=7,72$  (s, 1 H), 4,17 (q,  $J=7,2$ , 2 H), 3,95 (d,  $J=13,6$ , 2 H), 2,96 (m, 2 H), 2,75 (t,  $J=7,2$ , 2 H), 2,54 (m, 1 H), 2,18 (m, 2 H), 2,02 (m, 4 H), 1,90 (m, 2 H), 1,29 (t,  $J=7,2$ , 3 H); LCMS расщ. для

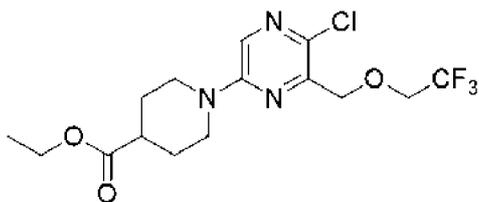
$C_{16}H_{21}ClF_3N_3O_2$ : масса/заряд=379; найденное значение: масса/заряд=380 (M+H).

**Промежуточное соединение 13. Этил-1-(6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



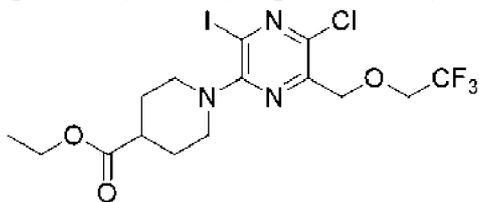
[0313] К взвеси NaH (14,94 г, 373,44 ммоль, чистота 60%, 3,0 экв.) в THF (1125 мл) при 0°C в атмосфере  $N_2$  (г.) добавляли 2,2,2-трифторэтанол (37,36 г, 373,44 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Затем полученную реакционную смесь повторно охлаждали до 0°C и добавляли трифтор((2,2,2-трифторэтокси)метил)борат калия (25,00 г, 124,48 ммоль, 1,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 11 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили гидрофторидом калия (200 мл, 4,5 М) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Суспензию концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали в порошок с МТВЕ (2×600 мл) при к. т. в течение 30 мин. Полученную взвесь фильтровали и твердое вещество собирали и высушивали под вакуумом. Неочищенный продукт растирали в порошок с ацетонитрилом (200 мл) при к. т. в течение 30 мин. Полученную взвесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением (2,2,2-трифторэтоксиметил)трифторбората калия (27,00 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. Затем в раствор этил-1-(6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 8) (10,00 г, 37,07 ммоль, 1,0 экв.) и (2,2,2-трифторэтоксиметил)трифторбората калия (12,23 г, 55,61 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (100 мл) и  $H_2O$  (20 мл) при к. т. в атмосфере  $N_2$  (г.) добавляли  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (1,51 г, 1,85 ммоль, 0,05 экв.) и  $Cs_2CO_3$  (36,24 г, 111,22 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части диоксана. Остаток выливали в  $H_2O$  (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE: EtOAc=от 1:0 до 1:1) с получением этил-1-(6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (9,5 г, выход 73%) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,02 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,18 (m, 2 H), 4,07 (m, 2 H), 3,90 (q,  $J=8,8$ , 2 H), 2,97 (m, 2 H), 2,51 (m, 1 H), 1,96 (m, 3 H), 1,68 (m, 2 H), 1,22-1,73 (t,  $J=8,8$ , 3 H).

**Промежуточное соединение 14. Этил-1-(5-хлор-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



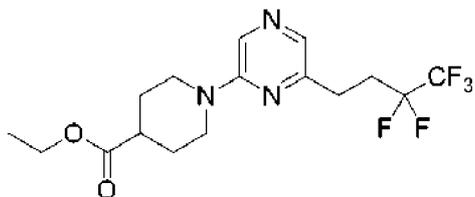
[0314] К раствору этил-1-(6-((2,2,2-трифторэтокс)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 13) (1,50 г, 4,32 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (15 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли NCS (519 мг, 3,89 ммоль, 0,9 экв.) и TFA (49 мг, 431 мкмоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь затем нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. Остаток выливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE: EtOAc=от 1:0 до 3:1) с получением этил-1-(5-хлор-6-((2,2,2-трифторэтокс)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (720 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества. LCMS, рассчитанное для C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=381; обнаруженное: масса/заряд=382 (M+H).

**Промежуточное соединение 15. Этил-1-(5-хлор-3-йод-6-((2,2,2-трифторэтокс)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



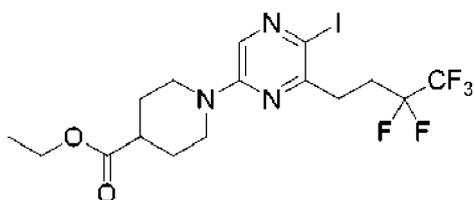
[0315] К раствору этил-1-(5-хлор-6-((2,2,2-трифторэтокс)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 14) (620 мг, 1,62 ммоль, 1,0 экв.) в CHCl<sub>3</sub> (10 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г) добавляли NIS (730 мг, 3,25 ммоль, 2,0 экв.) и TFA (18 мг, 162 мкмоль, 12 мкл, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь затем нагревали до 80°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., а затем выливали в H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 5:1) с получением этил-1-(5-хлор-3-йод-6-((2,2,2-трифторэтокс)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (780 мг, выход 94%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,68 (s, 2 H), 4,10 (q, J=7,2, 2 H), 3,94 (dd, J=8,4, 16,8, 2 H), 3,74 (m, 2 H), 2,88 (m, 2 H), 2,42 (m, 1 H), 1,98 (m, 2 H), 1,88 (m, 2 H), 1,21 (t, J=7,2, 3 H).

**Промежуточное соединение 16. Этил-1-(6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0316] К суспензии Zn (10,74 г, 164,25 ммоль, 3,0 экв.) в THF (45 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли 1,2-дибромэтан (2,06 г, 10,95 ммоль, 0,2 экв.) в течение 5 мин. После завершения добавления полученную реакцию смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 5 мин, затем реакцию смесь охлаждали до к. т. Данный цикл нагревания-охлаждения повторяли три дополнительных раза. Затем к смеси при к. т. добавляли TMSCl (356 мг, 3,29 ммоль, 0,1 экв.) и полученную реакцию смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, а затем по каплям добавляли раствор 1,1,1,2,2-пентафтор-4-йодбутана (15 г, 54,75 ммоль, 1,0 экв.) в THF (45 мл) в течение 10 мин. Обеспечивали нагревание полученной реакционной смеси до к. т. и ее перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли этил-1-(6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (промежуточное соединение 8) (7,50 г, 27,81 ммоль, 1,0 экв.) с последующим добавлением Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,30 г, 2,78 ммоль, 0,1 экв.). Полученную реакцию смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и выливали в H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 15:1 до 1:1) с получением этил-1-(6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (10,5 г, выход 38%) в виде желтой жидкости. LCMS, рассчитанное для C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: масса/заряд=381; обнаруженное: масса/заряд=382 (M+H).

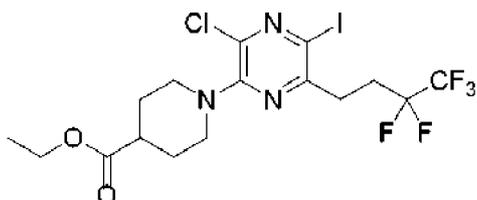
**Промежуточное соединение 17. Этил-1-(5-йод-6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0317] К смеси этил-1-(6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 16) (11,00 г, 28,85 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (110 мл) при к. т. добавляли NIS (7,79 г, 34,61 ммоль, 1,2 экв.) и TFA (3,29 г, 28,85 ммоль, 1,0 экв.). Полученную реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного NH<sub>4</sub>Cl (100 мл). Затем смесь разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×400 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (400 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией

на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 5:1) с получением этил-1-(5-йод-6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (11,00 г, выход 77%) в виде коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,91 (s, 1 H), 4,27 (m, 2 H), 4,14 (q,  $J=7,2$ , 2 H), 3,07 (m, 4 H), 2,64 (m, 3 H), 2,01 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H), 1,26 (t,  $J=7,2$ , 3 H); LCMS расщ. для  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{IN}_3\text{O}_2$ : масса/заряд=507; найденное значение: масса/заряд=508 (M+H).

**Промежуточное соединение 18. Этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0318] К смеси этил-1-(5-йод-6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 17) (10,00 г, 19,71 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (100 мл) при к. т. добавляли NCS (3,42 г, 25,63 ммоль, 1,3 экв.) и TFA (2,25 г, 19,71 ммоль, 1,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $100^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и гасили добавлением насыщенного водного  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (80 мл). Полученный раствор разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 400$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (300 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 5:1) с получением этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (9,11 г, выход 96%) в виде желтой жидкости. LCMS, рассчитанное для  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClF}_5\text{IN}_3\text{O}_2$ : масса/заряд=541; обнаруженное: масса/заряд=542 (M+H).

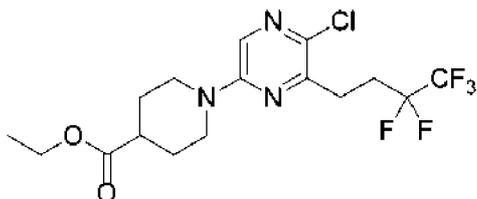
**Промежуточное соединение 19. Этил-1-(3-хлор-6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0319] К раствору этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 18) (2,00 г, 3,69 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (80 мл) при к. т. в атмосфере  $\text{N}_2$  (г.) добавляли Pd/C (0,60 г, 10% по весу). Полученную суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью  $\text{H}_2$  (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере  $\text{H}_2$  (г.) (30 фунт/кв. дюйм) в течение 12 ч. Реакционную смесь затем продували с помощью  $\text{N}_2$  (г.), фильтровали через слой целита с удалением катализатора и фильтрат концентрировали под

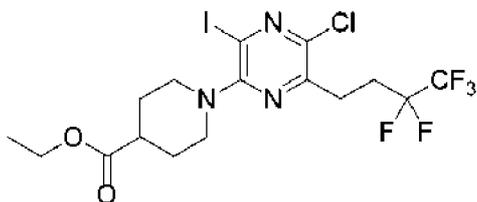
вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 30:1 до 1:1) с получением этил-1-(3-хлор-6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,67 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,68 (s, 1 H), 4,06 (q,  $J=7,2$ , 2 H), 3,89 (m, 2 H), 2,88 (m, 4 H), 2,46 (m, 3 H), 1,96 (m, 2 H), 1,84 (m, 2 H), 1,20 (t,  $J=7,2$ , 3 H); LCMS расщ. для  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClF}_5\text{N}_3\text{O}_2$ : масса/заряд=415; найденное значение: масса/заряд=416 (M+H).

**Промежуточное соединение 20. Этил-1-(5-хлор-6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0320] К раствору этил-1-(6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 16) (2,50 г, 6,56 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) при к. т. добавляли NCS (875 мг, 6,56 ммоль, 1,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $60^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 7 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. Остаток выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (70 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 15$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением этил-1-(5-хлор-6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,5 г, выход 55%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,76 (s, 1 H), 4,19 (q,  $J=6,8$ , 2 H), 3,07 (m, 4 H), 2,55 (m, 3 H), 2,02 (m, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,26 (t,  $J=6,8$ , 3 H), 0,86 (m, 2 H); LCMS расщ. для  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClF}_5\text{N}_3\text{O}_2$ : масса/заряд=415; найденное значение: масса/заряд=416 (M+H).

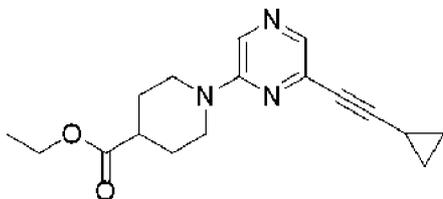
**Промежуточное соединение 21. Этил-1-(5-хлор-3-йод-6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0321] К раствору этил-1-(5-хлор-6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 20) (1,00 г, 2,41 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CHCl}_3$  (5 мл) при к. т. добавляли NIS (1,08 г, 4,81 ммоль, 2,0 экв.) и TFA (27 мг, 240 мкмоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $80^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. Остаток выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (15 мл) и экстрагировали с помощью DCM ( $2 \times 5$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и

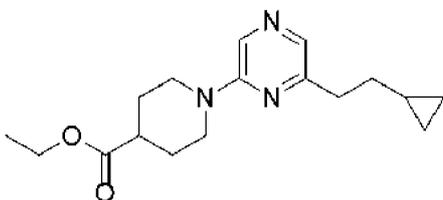
концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением этил-1-(5-хлор-3-йод-6-(3,3,4,4,4-пентафторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (0,9 г, выход 70%) в виде желтого твердого вещества. LCMS, рассчитанное для  $C_{16}H_{18}ClF_5IN_3O_2$ : масса/заряд=541; обнаруженное: масса/заряд=542 (M+H).

**Промежуточное соединение 22. Этил-1-(6-(циклопропилэтинил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0322] К раствору этил-1-(6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 8) (10,00 г, 37,07 ммоль, 1,0 экв.) в DMA (40 мл) при к. т. добавляли CuI (706 мг, 3,71 ммоль, 0,1 экв.), DIPEA (47,92 г, 370,75 ммоль, 10,0 экв.),  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (2,60 г, 3,71 ммоль, 0,1 экв.) и этинилциклопропан (12,25 г, 185,37 ммоль, 5,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 60°C в атмосфере  $N_2$  (г.) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., а затем выливали в  $H_2O$  (400 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (800 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали с помощью безводного  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 15:1 до 10:1) с получением этил-1-(6-(циклопропилэтинил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (18 г, выход 81%) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,07 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 4,26 (m, 2 H), 4,12 (q,  $J=7,2$ , 2 H), 3,07 (m, 2 H), 2,65 (m, 1 H), 2,00 (m, 2 H), 1,69 (m, 2 H), 1,53 (m, 1 H), 1,26 (t,  $J=7,2$ , 3 H), 0,95 (m, 2 H), 0,86 (m, 2 H); LCMS расщ. для  $C_{17}H_{21}N_3O_2$ : масса/заряд=299; найденное значение: масса/заряд=300 (M+H).

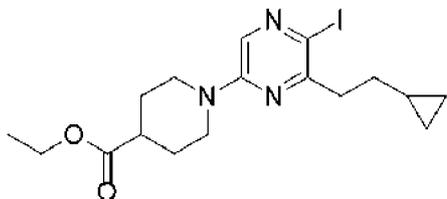
**Промежуточное соединение 23. Этил-1-(6-(2-циклопропилэтил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0323] К раствору этил-1-(6-(циклопропилэтинил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 22) (2,00 г, 6,68 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) при к. т. в атмосфере  $N_2$  (г.) добавляли 10% Pd/C (1,00 г). Полученную суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью  $H_2$  (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере  $H_2$  (г.) (15 фунт/кв. дюйм) в течение 12 ч. Реакционную смесь затем продували с помощью  $N_2$  (г.), фильтровали через слой

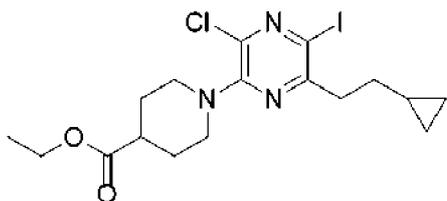
целита с удалением катализатора и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением этил-1-(6-(2-циклопропилэтил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (2 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. LCMS, рассчитанное для  $C_{17}H_{25}N_3O_2$ : масса/заряд=303; обнаруженное: масса/заряд=304 (M+H).

**Промежуточное соединение 24. Этил-1-(6-(2-циклопропилэтил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0324] К раствору этил-1-(6-(2-циклопропилэтил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 23) (10,00 г, 32,96 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (100 мл) при к. т. добавляли NIS (9,64 г, 42,85 ммоль, 1,3 экв.) и TFA (1,88 г, 16,48 ммоль, 0,5 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере  $N_2$  (г.) в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили медленным добавлением насыщенного водного раствора  $NaHCO_3$  (200 мл), выливали в  $H_2O$  (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (1000 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (300 мл), высушивали с помощью безводного  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением этил-1-(6-(2-циклопропилэтил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (9,52 г, 67%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для  $C_{17}H_{24}IN_3O_2$ : масса/заряд=429; обнаруженное: масса/заряд=430 (M+H).

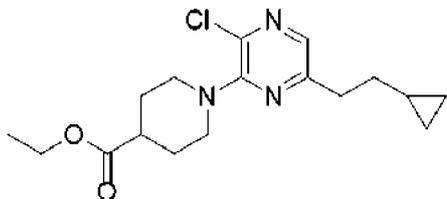
**Промежуточное соединение 25. Этил-1-(3-хлор-6-(2-циклопропилэтил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0325] К раствору этил-1-(6-(2-циклопропилэтил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 24) (10,00 г, 23,29 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (100 мл) при к. т. добавляли TFA (1,33 г, 11,65 ммоль, 0,5 экв.) и NCS (3,42 г, 25,62 ммоль, 1,1 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $100^\circ C$  в атмосфере  $N_2$  (г.) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и гасили медленным добавлением насыщенного водного раствора  $NaHCO_3$  (100 мл), выливали в  $H_2O$  (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (700 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (400 мл), высушивали с помощью безводного  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с

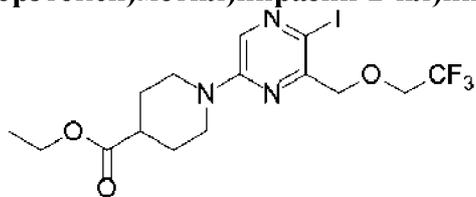
силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 15:1) с получением этил-1-(3-хлор-6-(2-циклопропилэтил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (6,8 г, 63%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,16 (q,  $J=6,8$ , 2 H), 3,96 (m, 2 H), 3,04-2,80 (m, 4 H), 2,61 (m, 1 H), 2,01 (m, 2 H), 1,87-1,59 (m, 4 H), 1,40 (m, 1 H), 1,28 (t,  $J=6,8$ , 3 H), 0,98 (m, 1 H), 0,80 (m, 1 H), 0,46 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 26. Этил-1-(3-хлор-6-(2-циклопропилэтил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0326] К раствору этил-1-(3-хлор-6-(2-циклопропилэтил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 25) (1,00 г, 2,16 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) при к. т. в атмосфере  $\text{N}_2$  (г.) добавляли 10% Pd/C (700 мг). Полученную суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью  $\text{H}_2$  (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере  $\text{H}_2$  (г.) (30 фунт/кв. дюйм) в течение 2 ч. Реакционную смесь затем продували с помощью  $\text{N}_2$  (г.), фильтровали через слой целита с удалением катализатора и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 15:1) с получением этил-1-(3-хлор-6-(2-циклопропилэтил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (0,6 г, 83%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$ : масса/заряд=337; обнаруженное: масса/заряд=338 (M+H).

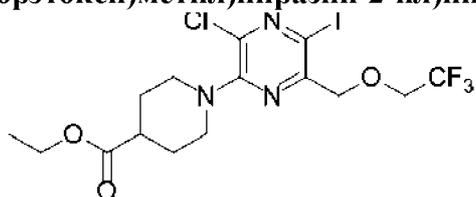
**Промежуточное соединение 27. Этил-1-(5-йод-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0327] К раствору этил-1-(6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 13) (15,00 г, 43,19 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (150 мл) при к. т. в атмосфере  $\text{N}_2$  (г.) добавляли NIS (12,63 г, 56,14 ммоль, 1,3 экв.) и TFA (4,92 г, 43,19 ммоль, 1,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (1000 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 15:1) с получением этил-1-(5-йод-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (30 г, выход 75%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,99 (s, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,31

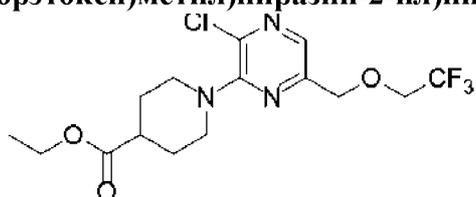
(m, 2 H), 4,25-4,05 (m, 4 H), 3,11 (m, 2 H), 2,71 (m, 1 H), 2,01 (m, 2 H), 1,73 (m, 2 H), 1,27 (t,  $J=7,2$ , 3 H).

**Промежуточное соединение 28. Этил-1-(3-хлор-5-йод-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



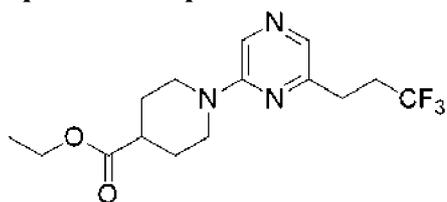
[0328] К раствору этил-1-(5-йод-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 27) (8,00 г, 16,91 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (80 мл) при к. т. в атмосфере  $N_2$  (г.) добавляли NCS (2,93 г, 21,98 ммоль, 1,3 экв.) и TFA (1,93 мг, 16,91 ммоль, 1,0 экв.). Полученную реакционную смесь затем нагревали до  $90^\circ C$  и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. Затем реакционную смесь выливали в  $H_2O$  (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 200$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 1:1) с получением этил-1-(3-хлор-5-йод-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (8,00 г, выход 93%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для  $C_{15}H_{18}ClF_3IN_3O_3$ : масса/заряд=507; обнаруженное: масса/заряд=508 (M+H).

**Промежуточное соединение 29. Этил-1-(3-хлор-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



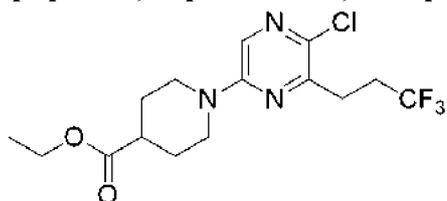
[0329] К раствору этил-1-(3-хлор-5-йод-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 28) (5,00 г, 9,85 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) при к. т. в атмосфере  $N_2$  (г.) добавляли 10% Pd/C (600 мг). Полученную суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью  $H_2$  (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере  $H_2$  (г.) (30 фунт/кв. дюйм) в течение 1 ч. Реакционную смесь затем продували с помощью  $N_2$  (г.), фильтровали через слой целита с удалением катализатора и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 40:1 до 15:1) с получением этил-1-(3-хлор-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (2,20 г, выход 54%) в виде желтого масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,94 (s, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,13 (q,  $J=7,2$ , 2 H), 3,96 (m, 4 H), 2,94 (m, 2 H), 2,53 (m, 1 H), 2,01 (m, 2 H), 1,88 (m, 2 H), 1,25 (t,  $J=7,2$ , 3 H).

**Промежуточное соединение 30. Этил-1-(6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0330] К раствору этил-1-(6-хлорпиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 8) (2,00 г, 7,41 ммоль, 1,0 экв.) и трифтор(3,3,3-трифторпропил)бората калия (1,81 г, 8,90 ммоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) и H<sub>2</sub>O (6 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (605 мг, 741 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,25 г, 22,24 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (300 мл), а затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×300 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением этил-1-(6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (2,09 г, выход 85%) в виде желтой жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 4,24 (m, 2 H), 4,13 (q, J=7,2, 2 H), 3,03 (m, 2 H), 2,84 (m, 2 H), 2,53 (m, 3 H) 1,99 (m, 2 H) 1,74 (m, 5 H) 1,25 (t, J=7,2, 3 H); LCMS расч. для C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: масса/заряд=331; найденное значение: масса/заряд=332 (M+H).

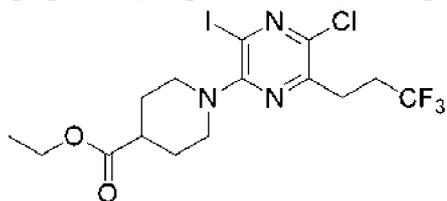
**Промежуточное соединение 31. Этил-1-(5-хлор-6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0331] К раствору этил-1-(6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 30) (300 мг, 905 мкмоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) при к. т. добавляли NCS (121 мг, 905 мкмоль, 1,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 60°C в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением этил-1-(5-хлор-6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (170 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (s, 1 H), 4,28 (m, 2 H), 4,16 (q, J=7,2, 2 H), 3,08 (m, 4 H), 2,67 (m, 3 H), 1,99 (m, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 1,27 (t, J=7,2, 3 H); LCMS расч. для C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: масса/заряд=365;

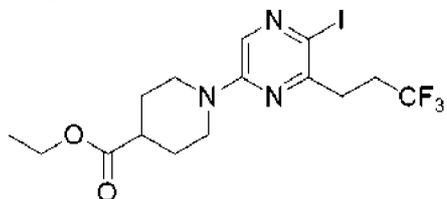
найденное значение: масса/заряд=366 (M+H).

**Промежуточное соединение 32. Этил-1-(5-хлор-3-йод-6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



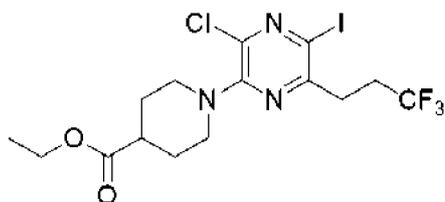
[0332] К раствору этил-1-(5-хлор-6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 31) (150 мг, 410 мкмоль, 1,0 экв.) в  $\text{CHCl}_3$  (5 мл) при к. т. добавляли NIS (92 мг, 410 мкмоль, 1,0 экв.) и TFA (46 мг, 410 мкмоль, 1,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $80^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 100$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением этил-1-(5-хлор-3-йод-6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (172 мг) в виде желтой масляной жидкости. LCMS, рассчитанное для  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{IN}_3\text{O}_2$ : масса/заряд=491; обнаруженное: масса/заряд=492 (M+H).

**Промежуточное соединение 33. Этил-1-(5-йод-6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



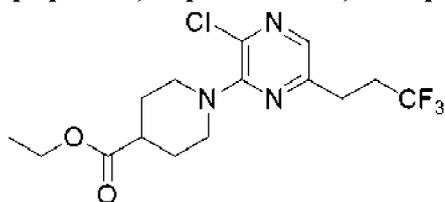
[0333] К раствору этил-1-(6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 30) (10,00 г, 30,18 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (100 мл) при к. т. добавляли TFA (344 мг, 3,02 ммоль, 0,1 экв.) и NIS (6,79 г, 30,18 ммоль, 1,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного  $\text{NaHCO}_3$  (70 мл), затем реакционную смесь разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 300$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (300 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением этил-1-(5-йод-6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (10,30 г) в виде желтого твердого вещества. LCMS, рассчитанное для  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$ : масса/заряд=457; обнаруженное: масса/заряд=458 (M+H).

**Промежуточное соединение 34. Этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



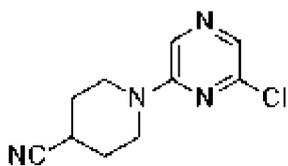
[0334] К раствору этил-1-(5-йод-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 33) (4,65 г, 10,17 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (45 мл) при к. т. добавляли TFA (1,16 г, 10,17 ммоль, 0,1 экв.) и NCS (1,63 г, 12,20 ммоль, 1,2 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., а затем гасили добавлением насыщенного водного NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×400 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (300 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (4,65 г) в виде желтого твердого вещества. LCMS, рассчитанное для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>3</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: масса/заряд=491; обнаруженное: масса/заряд=492 (M+H).

**Промежуточное соединение 35. Этил-1-(3-хлор-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



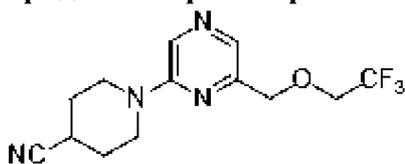
[0335] К раствору этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 34) (1,30 г, 2,64 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли 10% Pd/C (0,50 г). Суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью H<sub>2</sub> (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере H<sub>2</sub> (г.) (30 фунт/кв. дюйм) в течение 12 ч. Реакционную смесь затем продували с помощью N<sub>2</sub> (г.), фильтровали через слой целита с удалением катализатора и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением этил-1-(3-хлор-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (0,73 г, 76%) в виде желтой жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,79 (s, 1 H), 4,14 (q, J=7,2, 2 H), 3,93 (m, 2 H), 2,94 (m, 4 H), 2,59 (m, 3 H) 1,99 (m, 2 H) 1,81 (m, 2 H) 1,24 (t, J=7,2, 3 H); LCMS рассч. для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: масса/заряд=365; найденное значение: масса/заряд=366 (M+H).

**Промежуточное соединение 36. 1-(6-Хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



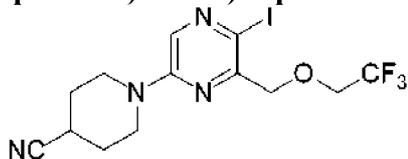
[0336] К раствору 2,6-дихлорпиразина (5,00 г, 33,56 ммоль, 1,0 экв.) и гидрохлорида пиперидин-4-карбонитрила (5,12 г, 34,90 ммоль, 1,1 экв.) в 1,4-диоксане (50 мл) при к. т. добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,74 г, 36,92 ммоль, 1,1 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $100^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл), а затем экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 200$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением 1-(6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (3,24 г, выход 43%) в виде желтого твердого вещества. LCMS, рассчитанное для  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_4$ : масса/заряд=222; обнаруженное: масса/заряд=223 (M+H).

**Промежуточное соединение 37. 1-(6-((2,2,2-Трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



[0337] К раствору 1-(6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (промежуточное соединение 36) (3,00 г, 13,47 ммоль, 1,0 экв.) и трифтор((2,2,2-трифторэтокси)метил)бората калия (4,44 г, 20,21 ммоль, 1,5 экв.) в  $\text{H}_2\text{O}$  (4 мл) и 1,4-диоксане (20 мл) при к. т. в атмосфере  $\text{N}_2$  (г.) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,10 г, 1,35 ммоль, 0,1 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (13,17 г, 40,41 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $110^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 300$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением 1-(6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (1,3 г, выход 32%) в виде белого твердого вещества. LCMS, рассчитанное для  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ : масса/заряд=300; обнаруженное: масса/заряд=301 (M+H).

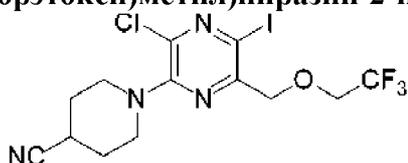
**Промежуточное соединение 38. 1-(5-Иод-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



[0338] К раствору 1-(6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-

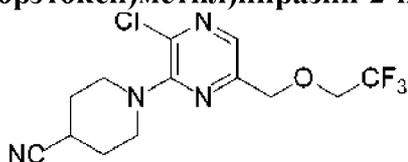
карбонитрила (промежуточное соединение 37) (6,00 г, 19,98 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (40 мл) при к. т. добавляли TFA (2,28 г, 19,98 ммоль, 1,0 экв.) и NIS (5,84 г, 25,98 ммоль, 1,3 экв.) и полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) при к. т., разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением 1-(5-йод-6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (4,5 г, выход 55%) в виде желтого твердого вещества. LCMS, рассчитанное для C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>4</sub>O: масса/заряд=426; обнаруженное: масса/заряд=427 (M+H).

**Промежуточное соединение 39. 1-(3-Хлор-5-йод-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



[0339] К раствору 1-(5-йод-6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (промежуточное соединение 38) (3,5 г, 8,21 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (35 мл) при к. т. добавляли TFA (936 мг, 8,21 ммоль, 1,0 экв.) и NCS (1,43 г, 10,68 ммоль, 1,3 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) при к. т., разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением 1-(3-хлор-5-йод-6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (3,24 г, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. LCMS, рассчитанное для C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>IN<sub>4</sub>O: масса/заряд=460; обнаруженное: масса/заряд=461 (M+H).

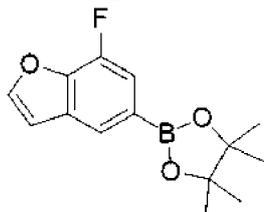
**Промежуточное соединение 40. 1-(3-Хлор-6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



[0340] К раствору 1-(3-хлор-5-йод-6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (промежуточное соединение 39) (1,00 г, 2,17 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) при к. т. добавляли Pd/C (0,50 г, 10% по весу) в атмосфере N<sub>2</sub> (г.). Суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью H<sub>2</sub> (г.).

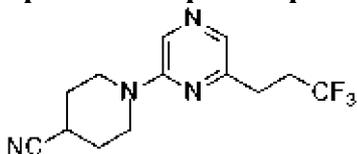
Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере  $H_2$  (г.) (30 фунт/кв. дюйм) в течение 12 ч. Реакционную смесь затем продували с помощью  $N_2$  (г.), фильтровали через слой целита с удалением катализатора и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением 1-(3-хлор-6-(2,2,2-трифторэтоксиметил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (600 мг, выход 82%) в виде желтой жидкости. LCMS, рассчитанное для  $C_{13}H_{14}ClF_3N_4O$ : масса/заряд=334; обнаруженное: масса/заряд=335 (M+H).

**Промежуточное соединение 41. 2-(7-Фторбензофуран-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан**



[0341] К раствору 5-бром-7-фтор-бензофурана (7,0 г, 32,56 ммоль, 1,0 экв.) и биспинаколатодиборана (13,23 г, 52,09 ммоль, 1,6 экв.) в 1,4-диоксане (98 мл) при к. т. в атмосфере  $N_2$  (г.) добавляли  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (5,32 г, 6,51 ммоль, 0,2 экв.) и KOAc (6,39 г, 65,11 ммоль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $100^\circ C$  и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., разбавляли с помощью  $H_2O$  (500 мл), а затем экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 500$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 15:1) с получением 2-(7-фторбензофуран-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (3,35 г, 91%) в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,84 (d,  $J=2,0$ , 2 H), 7,38 (d,  $J=11,2$ , 1 H), 6,95 (m, 1 H), 1,38 (s, 12 H).

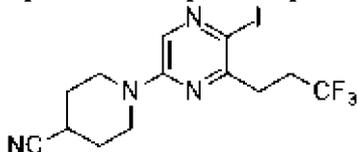
**Промежуточное соединение 42. 1-(6-(3,3,3-Трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



[0342] К раствору 1-(6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (промежуточное соединение 36) (3,00 г, 13,47 ммоль, 1,0 экв.) и трифтор(3,3,3-трифторпропил)бората калия (3,02 г, 14,82 ммоль, 1,1 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) и  $H_2O$  (6 мл) при к. т. в атмосфере  $N_2$  (г.) добавляли  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (1,10 г, 1,35 ммоль, 0,1 экв.) и  $Cs_2CO_3$  (13,17 г, 40,42 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $110^\circ C$  и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., разбавляли с помощью  $H_2O$  (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 300$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали

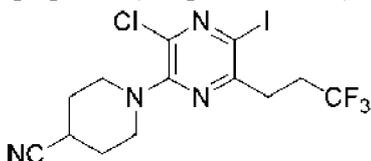
над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 5:1) с получением 1-(6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (3,7 г, выход 96%) в виде коричневой жидкости. LCMS, рассчитанное для  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4$ : масса/заряд=284; обнаруженное: масса/заряд=285 (M+H).

**Промежуточное соединение 43. 1-(5-Йод-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



[0343] К суспензии 1-(6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (промежуточное соединение 42) (3,20 г, 11,26 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (32 мл) при к. т. добавляли NIS (3,29 г, 14,63 ммоль, 1,3 экв.) и TFA (1,28 г, 11,26 ммоль, 1,0 экв.) и полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением 1-(5-йод-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (2,3 г, выход 50%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{IN}_4$ : масса/заряд=410; обнаруженное: масса/заряд=411 (M+H).

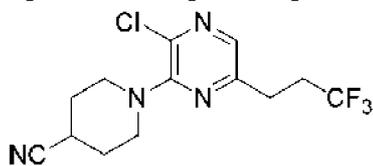
**Промежуточное соединение 44. 1-(3-Хлор-5-йод-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



[0344] К раствору 1-(5-йод-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (промежуточное соединение 43) (2,00 г, 4,88 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (20 мл) при к. т. добавляли TFA (556 мг, 4,88 ммоль, 1,0 экв.) и NCS (846 мг, 6,34 ммоль, 1,3 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $100^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением 1-(3-хлор-5-йод-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (1,9 г, выход 88%) в виде

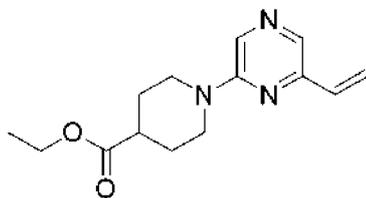
желтого твердого вещества. LCMS, рассчитанное для  $C_{13}H_{13}ClF_3IN_4$ : масса/заряд=443; обнаруженное: масса/заряд=444 (M+H).

**Промежуточное соединение 45. 1-(3-Хлор-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



[0345] К раствору 1-(3-хлор-5-йод-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (промежуточное соединение 44) (1,80 г, 4,05 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) при к. т. добавляли 10% Pd/C (1,00 г) в атмосфере  $N_2$  (г.). Суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью  $H_2$  (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере  $H_2$  (г.) (30 фунт/кв. дюйм) в течение 12 ч. Реакционную смесь затем продували с помощью  $N_2$  (г), фильтровали через слой целита с удалением катализатора и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением 1-(3-хлор-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (1,23 г, выход 95%) в виде маслянистой желтой жидкости. LCMS, рассчитанное для  $C_{13}H_{14}ClF_3N_4$ : масса/заряд=317; обнаруженное: масса/заряд=318 (M+H).

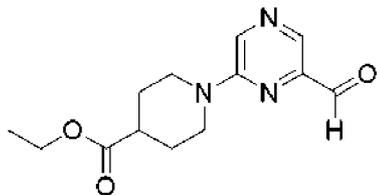
**Промежуточное соединение 46. Этил-1-(6-винилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0346] К раствору этил-1-(6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 8) (20,0 г, 74,15 ммоль, 1,0 экв.) и трифтор(винил)бората калия (11,92 г, 88,98 ммоль, 1,2 экв.) в THF (200 мл) и  $H_2O$  (40 мл) при к. т. добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,03 г, 3,71 ммоль, 0,05 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20,50 г, 148,30 ммоль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C в атмосфере  $N_2$  (г.) и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части THF. Остаток выливали в  $H_2O$  (700 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×700 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 5:1) с получением этил-1-(6-винилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (16,8 г, выход 86%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 6,67 (dd, J=10,8, 17,2, 1 H), 6,29 (dd, J=2,0, 17,2, 1 H), 5,48 (dd, J=2,0, 10,8, 1 H), 4,32 (m, 2 H), 4,15 (q, J=7,2, 2 H), 3,04 (m, 2 H), 2,57 (m, 1 H), 2,04 (m, 2 H), 1,80 (m, 2 H), 1,27 (t, J=7,2, 3 H); LCMS расщ. для  $C_{14}H_{19}N_3O_2$ : масса/заряд=261;

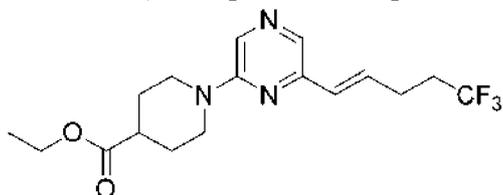
найденное значение: масса/заряд=262 (M+H).

**Промежуточное соединение 47. Этил-1-(6-формилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0347] К раствору этил-1-(6-винилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 46) (10,0 г, 38,27 ммоль, 1,0 экв.) в THF (100 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл) при 0°C добавляли KOsO<sub>4</sub> (2,82 г, 7,65 ммоль, 0,2 экв.) с последующим добавлением NaIO<sub>4</sub> (24,56 г, 114,80 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь затем нагревали до к. т. и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (700 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×700 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 2:1) с получением этил-1-(6-формилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (3,00 г, выход 29%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,96 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 4,34 (m, 2 H), 4,14 (q, J=7,2, 2 H), 3,16 (m, 2 H), 2,62 (m, 1 H), 2,08 (m, 2 H), 1,81 (m, 2 H), 1,29 (t, J=7,2, 3 H); LCMS расч. для C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=263; найденное значение: масса/заряд=264 (M+H).

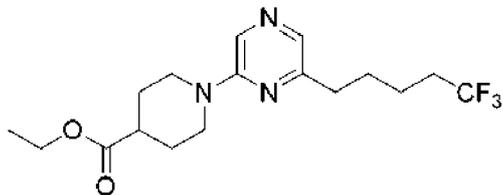
**Промежуточное соединение 48. Этил-(E)-1-(6-(5,5,5-трифторпент-1-ен-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0348] К смеси этил-1-(6-формилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 47) (2,50 г, 9,50 ммоль, 1,0 экв.) и йодида трифенил-(4,4,4-трифторбутил)фосфония (полученного нагреванием раствора 1,1,1-трифтор-4-йодбутана (5,00 г, 21,01 ммоль, 1,0 экв.) и PPh<sub>3</sub> (5,51 г, 21,01 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (50 мл) при 85°C в течение 12 ч.) (7,25 г, 14,43 ммоль, 1,52 экв.) в изопропилацетате (25 мл) при к. т. добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,10 г, 15,19 ммоль, 1,6 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (400 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×400 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 8:1 до 2:1) с получением этил-(E)-1-(6-(5,5,5-трифторпент-1-ен-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (2,83 г) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 6,33 (d, J=11,6, 1 H), 5,88 (m,

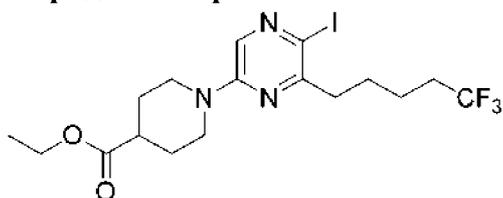
1 H), 4,17 (m, 4 H), 3,11 (m, 4 H), 2,58 (m, 1 H), 2,31 (m, 2 H), 2,05 (m, 2 H), 1,80 (m, 2 H), 1,30 (t,  $J=7,2$ , 3 H); LCMS расч. для  $C_{17}H_{22}F_3N_3O_2$ : масса/заряд=357; найденное значение: масса/заряд=358 (M+H).

**Промежуточное соединение 49. Этил-1-(6-(5,5,5-трифторпентил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0349] К раствору этил-(*E*)-1-(6-(5,5,5-трифторпент-1-ен-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 48) (1,20 г, 3,36 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) при к. т. добавляли 10% Pd/C (800 мг). Суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью  $H_2$  (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере  $H_2$  (г.) (15 фунт/кв. дюйм) в течение 3 ч. Реакционную смесь затем три раза продували с помощью  $N_2$  (г.) и фильтровали через слой целита с удалением катализатора. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 5:1) с получением этил-1-(6-(5,5,5-трифторпентил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (0,91 г, выход 76%) в виде желтого масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,97 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 4,27 (m, 2 H), 4,16 (q,  $J=7,2$ , 2 H), 3,04 (dt,  $J=2,4$ , 11,2, 2 H), 2,64 (t,  $J=7,2$ , 2 H), 2,53 (m, 1 H), 2,16 (m, 2 H), 2,03 (m, 2 H), 1,80 (m, 4 H), 1,63 (m, 2 H), 1,29 (t,  $J=7,2$ , 3 H); LCMS расч. для  $C_{17}H_{24}F_3N_3O_2$ : масса/заряд=359; найденное значение: масса/заряд=360 (M+H).

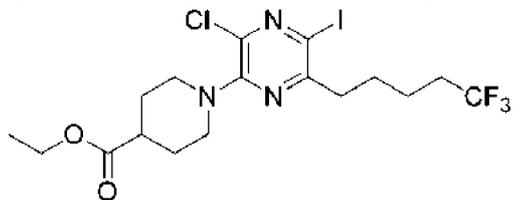
**Промежуточное соединение 50. Этил-1-(5-йод-6-(5,5,5-трифторпентил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0350] К раствору этил-1-(6-(5,5,5-трифторпентил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 49) (2,00 г, 5,57 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (20 мл) при к. т. добавляли NIS (1,38 г, 6,12 ммоль, 1,1 экв.) и TFA (63 мг, 556 мкмоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили медленным добавлением насыщенного водного раствора  $NaHCO_3$  (20 мл), затем реакционную смесь выливали в  $H_2O$  (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (400 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 15:1 до 10:1) с получением этил-1-(5-йод-6-(5,5,5-трифторпентил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (2,3 г, выход

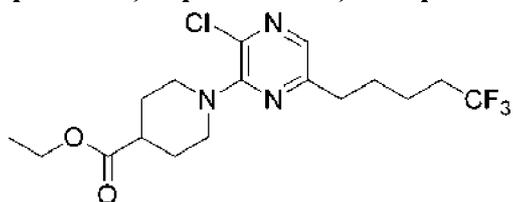
85%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,76 (s, 1 H), 4,19 (m, 4 H), 3,03 (dt,  $J=2,4$ , 11,2, 2 H), 2,79 (t,  $J=7,2$ , 2 H), 2,57 (m, 1 H), 2,19-1,98 (m, 4 H), 1,78 (m, 4 H), 1,69 (m, 2 H), 1,27 (t,  $J=7,2$ , 3 H); LCMS расщ. для  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$ : масса/заряд=485; найденное значение: масса/заряд=486 (M+H).

**Промежуточное соединение 51. Этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(5,5,5-трифторпентил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0351] К раствору этил-1-(5-йод-6-(5,5,5-трифторпентил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 50) (2,50 г, 5,15 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (25 мл) при к. т. добавляли NCS (894 мг, 6,70 ммоль, 1,3 экв.) и TFA (58 мг, 515 мкмоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $100^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 200$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 15:1 до 12:1) с получением этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(5,5,5-трифторпентил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (2,5 г, выход 93%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,16 (q,  $J=7,2$ , 2 H), 3,95 (m, 2 H), 3,01 (dt,  $J=2,4$ , 11,2, 2 H), 2,83 (t,  $J=7,2$ , 2 H), 2,54 (m, 1 H), 2,18 (m, 2 H), 2,04 (m, 2 H), 1,92-1,76 (m, 4 H), 1,66 (m, 2 H), 1,27 (t,  $J=7,2$ , 3 H); LCMS расщ. для  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{IN}_3\text{O}_2$ : масса/заряд=519; найденное значение: масса/заряд=520 (M+H).

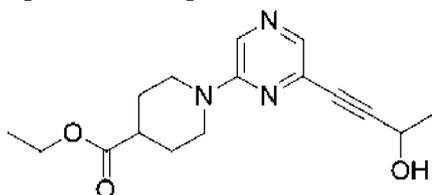
**Промежуточное соединение 52. Этил-1-(3-хлор-6-(5,5,5-трифторпентил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0352] К раствору этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(5,5,5-трифторпентил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 51) (1,00 г, 1,92 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) при к. т. добавляли 10% Pd/C (600 мг). Суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью  $\text{H}_2$  (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере  $\text{H}_2$  (г.) (30 фунт/кв. дюйм) в течение 0,5 ч. Реакционную смесь затем продували с помощью  $\text{N}_2$  (г.) и фильтровали через слой целита с удалением катализатора. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 15:1 до 10:1) с получением этил-1-(3-хлор-6-(5,5,5-трифторпентил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-

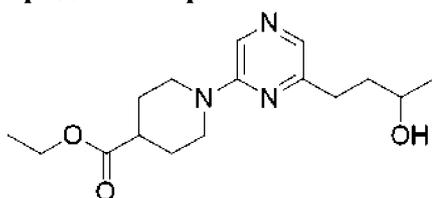
карбоксилата (900 мг, выход 79%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,71 (s, 1 H), 4,16 (q,  $J=7,2$ , 2 H), 3,93 (m, 2 H), 2,99 (dt,  $J=2,4$ , 11,2, 2 H), 2,69 (t,  $J=7,2$ , 2 H), 2,53 (m, 1 H), 2,16-2,01 (m, 4 H), 1,95-1,75 (m, 4 H), 1,62 (m, 2 H), 1,28 (t,  $J=7,2$ , 3 H); LCMS расч. для  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$ : масса/заряд=393; найденное значение: масса/заряд=394 (M+H).

**Промежуточное соединение 53. Этил-1-(6-(3-гидроксибут-1-ин-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0353] Смесь этил-1-(6-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 76) (15,0 г, 41,53 ммоль, 1,0 экв.), бут-3-ин-2-ола (8,73 г, 124,59 ммоль, 3,0 экв.),  $\text{PPh}_3$  (2,18 г, 8,31 ммоль, 0,2 экв.),  $\text{CuI}$  (1,58 г, 8,31 ммоль, 0,2 экв.) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (21,01 г, 208 ммоль, 5,0 экв.) в  $\text{ACN}$  (200 мл) три раза продували с помощью  $\text{N}_2$  (г.). Затем добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (3,04 г, 4,15 ммоль, 0,1 экв.) и полученную реакционную смесь нагревали до  $60^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 12 ч. в атмосфере  $\text{N}_2$  (г.). Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 200$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем ( $\text{PE}:\text{EtOAc}$ =от 3:1 до 1:1) с получением этил-1-(6-(3-гидроксибут-1-ин-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (12,0 г, выход 83%) в виде коричневого масла. LCMS, рассчитанное для  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ : масса/заряд=303; обнаруженное: масса/заряд=304 (M+H).

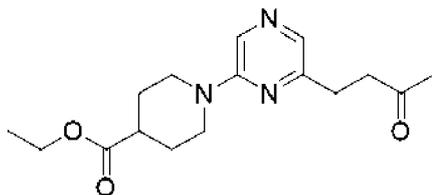
**Промежуточное соединение 54. Этил-1-(6-(3-гидроксибутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0354] К раствору этил-1-(6-(3-гидроксибут-1-ин-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 53) (15,2 г, 50,11 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{MeOH}$  (40 мл) добавляли 20%  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (1,5 г, 50,11 ммоль, 1,0 экв.) в атмосфере  $\text{N}_2$  (г.). Суспензию дегазировали и три раза продували с помощью  $\text{H}_2$  (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере  $\text{H}_2$  (г.) (30 фунт/кв. дюйм) в течение 4 ч. Реакционную смесь затем продували с помощью  $\text{N}_2$  (г.) и фильтровали через слой целита с удалением катализатора. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного этил-1-(6-(3-гидроксибутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (9,6 г, выход 55%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,99 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 4,18 (m, 4 H), 3,88 (m, 1 H), 3,04 (m, 2 H), 2,78 (t,  $J=7,2$ , 2 H), 2,56 (m, 1 H), 2,02 (m, 2 H), 1,93-1,71 (m, 4 H), 1,27 (t,

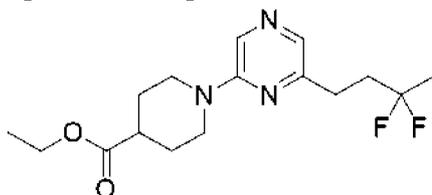
$J=7,0$ , 3 H); LCMS расщ. для  $C_{16}H_{21}N_3O_3$ : масса/заряд=307; найденное значение: масса/заряд=308 (M+H).

**Промежуточное соединение 55. Этил-1-(6-(3-оксобутил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0355] К раствору этил-1-(6-(3-гидроксибутил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 54) (9,60 г, 31,23 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (120 мл) при к. т. добавляли периодинан Десса-Мартина (26,49 г, 62,46 ммоль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении с удалением DCM. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 3:1 до 1:1) с получением этил-1-(6-(3-оксобутил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (6,20 г, выход 53%) в виде коричневого масла. LCMS, рассчитанное для  $C_{16}H_{23}N_3O_3$ : масса/заряд=305; обнаруженное: масса/заряд=306 (M+H).

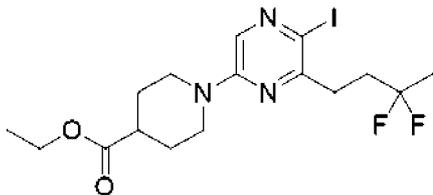
**Промежуточное соединение 56. Этил-1-(6-(3,3-дифторбутил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0356] К раствору этил-1-(6-(3-оксобутил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 55) (3,00 г, 9,82 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (30 мл) при к. т. добавляли DAST (43,47 г, 196,48 ммоль, 20,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до  $0^\circ C$  и pH доводили до 8 с помощью насыщенного водного  $NaHCO_3$  (100 мл). Реакционную смесь разбавляли с помощью  $H_2O$  (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 5:1 до 2:1) с получением этил-1-(6-(3,3-дифторбутил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,20 г, выход 33%) в виде желтого масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,99 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 4,27 (m, 2 H), 4,17 (q,  $J=7,2$ , 2 H), 3,04 (t,  $J=8,8$ , 2 H), 2,88 (m, 2 H), 2,57 (m, 1 H), 2,29 (m, 2 H), 2,02 (m, 2 H), 1,80 (m, 2 H), 1,65 (t,  $J=18,4$ , 3 H), 1,28 (t,  $J=7,2$ , 3 H); LCMS расщ. для  $C_{16}H_{23}F_2N_3O_2$ : масса/заряд=327; найденное значение:

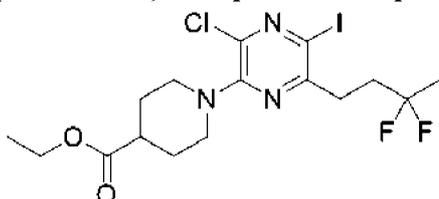
масса/заряд=328 (M+H).

**Промежуточное соединение 57. Этил-1-(6-(3,3-дифторбутил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



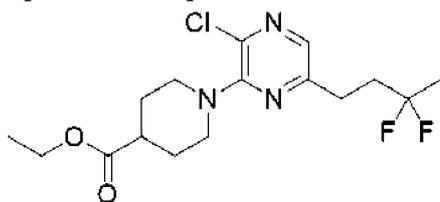
[0357] К раствору этил-1-(6-(3,3-дифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 56) (1,7 г, 5,19 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (15 мл) при к. т. добавляли TFA (593 мг, 5,19 ммоль, 1,0 экв.) и NIS (1,52 г, 6,75 ммоль, 1,3 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. pH реакционной смеси доводили до 8 с помощью насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл), а затем экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 5:1 до 3:1) с получением этил-1-(6-(3,3-дифторбутил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,8 г, выход 76%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{IN}_3\text{O}_2$ : масса/заряд=453; обнаруженное: масса/заряд=454 (M+H).

**Промежуточное соединение 58. Этил-1-(3-хлор-6-(3,3-дифторбутил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**

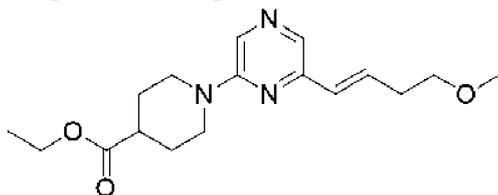


[0358] К раствору этил-1-(6-(3,3-дифторбутил)-5-йод-пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 57) (1,5 г, 3,31 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (20 мл) при к. т. добавляли TFA (378 мг, 3,31 ммоль, 1,0 экв.) и NCS (663 мг, 4,96 ммоль, 1,5 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $80^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и pH доводили до 8 насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл), а затем экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 4:1) с получением этил-1-(3-хлор-6-(3,3-дифторбутил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,5 г, выход 77%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,18 (q,  $J=7,0$ , 2 H), 3,94 (m, 2 H), 2,98 (m, 4 H), 2,54 (m, 1 H), 2,31 (m, 2 H), 2,02 (m, 2 H), 1,88 (m, 2 H), 1,69 (t,  $J=18,4$ , 3 H), 1,28 (t,  $J=7,2$ , 3 H).

**Промежуточное соединение 59. Этил-1-(3-хлор-6-(3,3-дифторбутил)пиразин-2-**

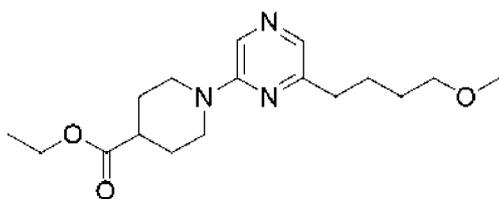
**ил)пиперидин-4-карбоксилат**

[0359] К раствору этил-1-(3-хлор-6-(3,3-дифторбутил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 58) (1,2 г, 2,46 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (30 мл) добавляли 10% Pd/C (2,5 г, 2,46 ммоль, 1,0 экв.). Суспензию дегазировали и три раза продували с помощью H<sub>2</sub> (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub>(г.) (15 фунт/кв. дюйм) при к. т. в течение 12 ч. Реакционную смесь затем продували с помощью N<sub>2</sub> (г.) и фильтровали через слой целита с удалением катализатора. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 0:1 до 3:1) с получением этил-1-(3-хлор-6-(3,3-дифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (920 мг, выход 83%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: масса/заряд=361; обнаруженное: масса/заряд=362 (M+H).

**Промежуточное соединение 60. Этил-(E)-1-(6-(4-метоксибут-1-ен-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**

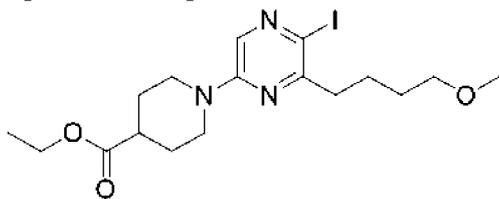
[0360] К раствору этил-1-(6-формилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 47) (3,21 г, 12,19 ммоль, 1,0 экв.) в изопропилацетате (45 мл) при к. т. добавляли (3-метоксипропил)трифенилфосфонийбромид (6,33 г, 15,24 ммоль, 1,3 экв.) с последующим добавлением K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,02 г, 14,63 ммоль, 1,2 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (400 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×150 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 3:1 до 2:1) с получением этил-(E)-1-(6-(4-метоксибут-1-ен-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (3,60 г, выход 92%) в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 6,34 (d, J=11,8, 1 H), 6,01 (m, 1 H), 4,27 (m, 2 H), 4,17 (q, J=8,0, 2 H), 3,54 (t, J=8,0, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,08 (m, 4 H), 2,60 (m, 1 H), 2,04 (m, 2 H), 1,81 (m, 2 H), 1,28 (t, J=8,0, 3 H); LCMS расщ. для C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=319; найденное значение: масса/заряд=320 (M+H).

**Промежуточное соединение 61. Этил-1-(6-(4-метоксибутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



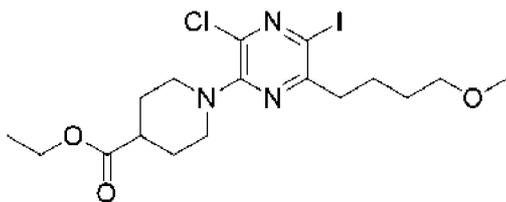
[0361] К раствору этил-(*E*)-1-(6-(4-метоксибут-1-ен-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 60) (1,87 г, 5,85 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (20 мл) при к. т. добавляли 10% Pd/C (1,87 г) в атмосфере N<sub>2</sub> (г.). Полученную суспензию дегазировали и три раза продували с помощью H<sub>2</sub>, а затем смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (г.) (15 фунт/кв. дюйм) при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь затем продували с помощью N<sub>2</sub> (г.), фильтровали через слой целита с удалением катализатора и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением этил-1-(6-(4-метоксибутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (3,65 г, выход 97%) в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 4,26 (m, 2 H), 4,16 (q, *J*=8,0, 2 H), 3,41 (t, *J*=6,0, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,02 (m, 2 H), 2,63 (t, *J*=6,0, 2 H), 2,55 (m, 1 H), 2,01 (m, 2 H), 1,80 (m, 4 H), 1,66 (m, 2 H), 1,27 (t, *J*=8,0, 3 H); LCMS рассч. для C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=321; найденное значение: масса/заряд=322 (M+H).

**Промежуточное соединение 62. Этил-1-(5-йод-6-(4-метоксибутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



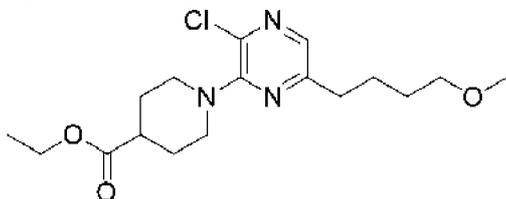
[0362] К раствору этил-1-(6-(4-метоксибутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 61) (3,45 г, 10,73 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (75 мл) при к. т. добавляли NIS (3,02 г, 13,42 ммоль, 1,2 экв.). Полученную реакцию смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) в отсутствие света. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., гасили добавлением насыщенного водного раствора Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (10 мл), а затем разбавляли EtOAc (200 мл) и H<sub>2</sub>O (200 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×150 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×150 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 4:1 до 2:1) с получением этил-1-(5-йод-6-(4-метоксибутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (3,57 г, выход 74%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (s, 1 H), 4,19 (m, 2 H), 4,15 (q, *J*=8,0, 2 H), 3,42 (t, *J*=6,0, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,01 (m, 2 H), 2,77 (t, *J*=6,0, 2 H), 2,54 (m, 1 H), 2,01 (m, 2 H), 1,76 (m, 4 H), 1,68 (m, 2 H), 1,26 (t, *J*=6,0, 3 H); LCMS рассч. для C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=447; найденное значение: масса/заряд=448 (M+H).

**Промежуточное соединение 63. Этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(4-метоксибутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0363] К раствору этил-1-(5-йод-6-(4-метоксибутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 62) (2,37 г, 5,30 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (23 мл) при к. т. добавляли NCS (707 мг, 5,30 ммоль, 1,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 4 ч в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) в отсутствие света. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и гасили добавлением насыщенного водного раствора Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (20 мл). Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и H<sub>2</sub>O (300 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×300 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×200 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 9:1 до 4:1) с получением этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(4-метоксибутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (2,13 г, выход 83%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,16 (q, J=8,0, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 3,43 (t, J=8,0, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 2,98 (m, 2 H), 2,83 (t, J=8,0, 2 H), 2,54 (m, 1 H), 2,04 (m, 2 H), 1,90 (m, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,67 (m, 2 H), 1,28 (t, J=6,0, 3 H); LCMS рассч. для C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>ClIN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=481; найденное значение: масса/заряд=482 (M+H).

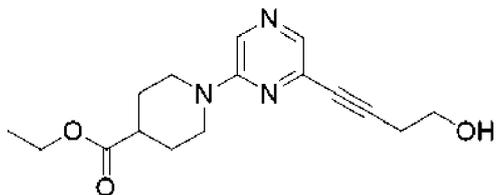
**Промежуточное соединение 64. Этил-1-(3-хлор-6-(4-метоксибутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0364] К суспензии 10% Pd/C (2,81 г, 2,65 ммоль) в EtOH (140 мл) при к. т. добавляли этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(4-метоксибутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (промежуточное соединение 63) (2,81 г, 5,83 ммоль, 1,0 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub> (г.). Суспензию дегазировали и три раза продували с помощью H<sub>2</sub> (г.). Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (г.) (30 фунт/кв. дюйм) при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь затем продували с помощью N<sub>2</sub> (г.), фильтровали через слой целита с удалением катализатора и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с удалением EtOH. Остаток разделяли между H<sub>2</sub>O (200 мл) и EtOAc (150 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×150 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 9:1 до 4:1) с получением этил-1-(3-хлор-6-(4-метоксибутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,57 г, выход 76%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71 (s, 1 H), 4,17 (q, J=8,0, 2 H), 3,93 (m, 2 H), 3,40 (t, J=8,0, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 2,94 (m, 2 H), 2,68 (t, J=8,0, 2 H), 2,52 (m, 1 H), 2,02 (m,

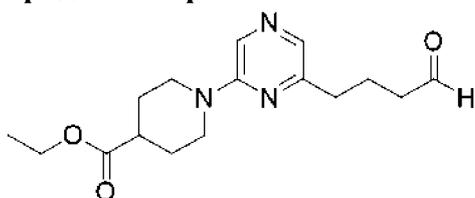
2 H), 1,91 (m, 2 H), 1,76 (m, 2 H), 1,62 (m, 2 H), 1,28 (t,  $J=8,0$ , 3 H); LCMS расч. для  $C_{17}H_{26}ClN_3O_3$ : масса/заряд=355; найденное значение: масса/заряд=356 (M+H).

**Промежуточное соединение 65. Этил-1-(6-(4-гидроксипут-1-ин-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0365] К смеси этил-1-(6-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 76) (15,0 г, 41,53 ммоль, 1,0 экв.), бут-3-ин-1-ола (4,37 г, 62,30 ммоль, 4,72 мл, 1,5 экв.), CuI (1,58 г, 8,31 ммоль, 0,2 экв.),  $PPh_3$  (2,18 г, 8,31 ммоль, 0,2 экв.) и  $Et_3N$  (21,01 г, 207,65 ммоль, 28,90 мл, 5,0 экв.) в ACN (150 мл) при к. т. в атмосфере  $N_2$  (г) добавляли  $Pd(dppf)Cl_2$  (3,04 г, 4,15 ммоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $80^\circ C$  и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью  $H_2O$  (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 200$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором ( $2 \times 200$  мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 3:1 до 1:2) с получением этил-1-(6-(4-гидроксипут-1-ин-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (11,0 г, выход 73%) в виде желтого масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,03 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 4,23 (m, 2 H), 4,15 (q,  $J=7,2$ , 2 H), 3,85 (m, 2 H), 3,02 (m, 2 H), 2,73 (t,  $J=6,4$ , 2 H), 2,55 (m, 1 H), 2,01 (m, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,26 (t,  $J=7,2$  Гц, 3 H); LCMS расч. для  $C_{16}H_{21}N_3O_3$ : масса/заряд=303; найденное значение: масса/заряд=304 (M+H).

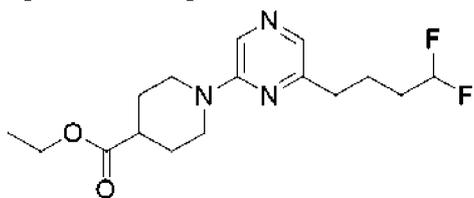
**Промежуточное соединение 66. Этил-1-(6-(4-оксобутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0366] К суспензии 20%  $Pd(OH)_2$  (15,0 г, 21,36 ммоль) в EtOH (100 мл) при к. т. в атмосфере  $N_2$  (г.) добавляли этил-1-(6-(4-гидроксипут-1-ин-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат (промежуточное соединение 65) (9,00 г, 29,67 ммоль, 1,0 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали под вакуумом и продували с помощью  $H_2$  (г.) несколько раз, а затем перемешивали при к. т. в атмосфере  $H_2$  (г.) (30 фунт/кв. дюйм) в течение 96 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного этил-1-(6-(4-гидроксипут-1-ин-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (8,00 г, неочищенный) в виде желтого масла. В отдельной колбе раствор оксалилхлорида (8,67 г, 68,32 ммоль, 5,98 мл, 3,0 экв.) в DCM (80 мл) при  $-78^\circ C$  в атмосфере  $N_2$  (г.) обрабатывали по каплям в течение 5 мин с помощью DMSO (8,90

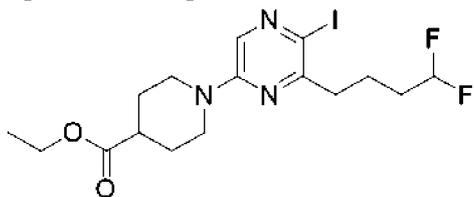
г, 113,86 ммоль, 8,90 мл, 5,0 экв.) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Затем по каплям в течение 10 мин добавляли раствор неочищенного этил-1-(6-(4-гидроксibuтил)пиазрин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата, полученного выше, в DCM (20 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Затем по каплям в течение 5 мин добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (18,43 г, 182,18 ммоль, 25,36 мл, 8,0 экв.) и полученную реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. Смесь нагревали до к. т., разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 5:1 до 1:1) с получением этил-1-(6-(4-оксобутил)пиазрин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (3,60 г, 52%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,79 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 4,26 (m, 2 H), 4,17 (q,  $J=7,2$ , 2 H), 3,05 (m, 2 H), 2,67 (t,  $J=7,2$ , 2 H), 2,60 (m, 1 H), 2,51 (m, 2 H), 2,08 (m, 2 H), 2,02 (m, 2 H), 1,76 (m, 2 H), 1,28 (t,  $J=7,2$ , 3 H).

**Промежуточное соединение 67. Этил-1-(6-(4,4-дифторбутил)пиазрин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0367] К раствору этил-1-(6-(4-оксобутил)пиазрин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 66) (3,20 г, 10,48 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (30 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли DAST (4,64 г, 20,96 ммоль, 4,59 мл, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), а затем экстрагировали с помощью DCM ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 5:1 до 1:1) с получением этил-1-(6-(4,4-дифторбутил)пиазрин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,90 г, выход 55%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ : масса/заряд=327; обнаруженное: масса/заряд=328 (M+H).

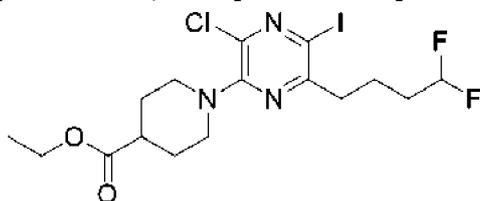
**Промежуточное соединение 68. Этил-1-(6-(4,4-дифторбутил)-5-йодпиазрин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0368] Раствор этил-1-(6-(4,4-дифторбутил)пиазрин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 67) (2,00 г, 6,11 ммоль, 1,0 экв.), TFA (696 мг,

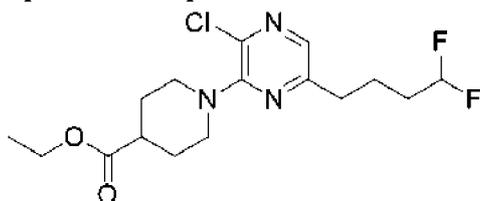
6,11 ммоль, 452 мкл, 1,0 экв.) и NIS (1,79 г, 7,94 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (20 мл) при к. т. дегазировали и три раза продували с помощью  $N_2$  (г.), а затем полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (30 мл), а затем экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 50$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором ( $2 \times 50$  мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 30:1 до 10:1) с получением этил-1-(6-(4,4-дифторбутил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (2,16 г, выход 78%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для  $C_{16}H_{22}F_2IN_3O_2$ : масса/заряд=453; обнаруженное: масса/заряд=454 (M+H).

**Промежуточное соединение 69. Этил-1-(3-хлор-6-(4,4-дифторбутил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0369] Раствор этил-1-(6-(4,4-дифторбутил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 68) (2,20 г, 4,85 ммоль, 1,0 экв.), NCS (842 мг, 6,31 ммоль, 1,3 экв.), TFA (553 мг, 4,85 ммоль, 359 мкл, 1,0 экв.) в DMF (20 мл) при к. т. дегазировали и три раза продували с помощью  $N_2$  (г.), а затем полученную реакционную смесь нагревали до  $100^\circ C$  и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором ( $2 \times 50$  мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 10:1) с получением этил-1-(3-хлор-6-(4,4-дифторбутил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,62 г, выход 68%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для  $C_{16}H_{21}ClF_2IN_3O_2$ : масса/заряд=487; обнаруженное: масса/заряд=488 (M+H).

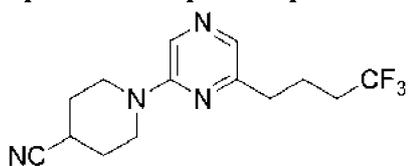
**Промежуточное соединение 70. Этил-1-(3-хлор-6-(4,4-дифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0370] К раствору этил-1-(3-хлор-6-(4,4-дифторбутил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 69) (1,50 г, 3,08 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (15 мл) при к. т. в атмосфере  $N_2$  (г.) добавляли 10% Pd/C (3,00 г). Полученную суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью  $H_2$  (г.).

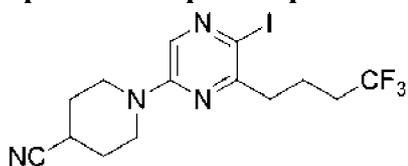
Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере  $H_2$  (г.) (15 фунт/кв. дюйм) при к. т. в течение 48 ч. Реакционную смесь несколько раз продували с помощью  $N_2$  (г.), затем фильтровали через слой целита с удалением катализатора. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 30:1 до 10:1) с получением этил-1-(3-хлор-6-(4,4-дифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (975 мг, выход 87%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для  $C_{16}H_{22}ClF_2N_3O_2$ : масса/заряд=361; обнаруженное: масса/заряд=362 (M+H).

**Промежуточное соединение 71. 1-(6-(4,4,4-Трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



[0371] К смеси цинка (6,44 г, 76,35 ммоль, 3,0 экв.) в THF (75 мл) при к. т. в атмосфере  $N_2$  (г.) добавляли 1,2-дибромэтан (1,18 г, 6,30 ммоль, 0,2 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $80^\circ C$  и перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. Данный цикл нагревания и охлаждения повторяли четыре раза, затем к смеси добавляли  $TMSCl$  (205 мг, 1,89 ммоль, 0,06 экв.) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин, а затем охлаждали до  $0^\circ C$ . Затем к реакционной смеси по каплям в течение 10 мин добавляли раствор 1,1,1-трифтор-3-йод-пропана (7,50 г, 31,51 ммоль, 1,0 экв.) в THF (75 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 15 мин. Затем добавляли 1-(6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил (промежуточное соединение 36) (3,50 г, 15,72 ммоль, 1,0 экв.) в 5 мл THF с последующим добавлением  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (1,28 г, 1,57 ммоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $60^\circ C$  при перемешивании в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., а затем выливали в  $H_2O$  (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 300$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (300 мл), высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:1 до 0:1) с получением 1-(6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (4,1 г, 87%) в виде черного масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,94 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 3,79 (m, 2 H), 3,52 (m, 2 H), 2,84 (m, 1 H), 2,64 (t,  $J=7,2$ , 2 H), 2,07 (m, 2 H), 1,92 (m, 6 H).

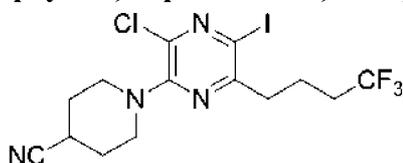
**Промежуточное соединение 72. 1-(5-Йод-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



[0372] К раствору 1-(6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-

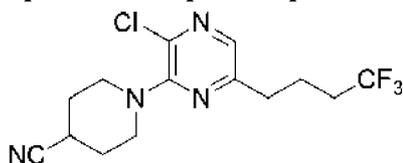
карбонитрила (промежуточное соединение 71) (3,10 г, 10,39 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (30 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли NIS (3,04 г, 13,51 ммоль, 1,3 экв.) и TFA (1,18 г, 10,39 ммоль, 1 экв.). Полученную реакционную смесь затем перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (60 мл), выливали в H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×140 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 4:1) с получением 1-(5-йод-6-(4,4,4-трифторбутил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (3,6 г, выход 81%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72 (s, 1 H), 3,74 (m, 2 H), 3,51 (m, 2 H), 2,80 (m, 1 H), 2,72 (m, 2 H), 2,09 (m, 2 H), 1,94 (m, 6 H).

**Промежуточное соединение 73. 1-(3-Хлор-5-йод-6-(4,4,4-трифторбутил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



[0373] К раствору 1-(5-йод-6-(4,4,4-трифторбутил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (промежуточное соединение 72) (3,30 г, 7,78 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (30 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли NCS (1,14 г, 8,56 ммоль, 1,1 экв.) и TFA (887 мг, 7,78 ммоль, 1,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., а затем гасили с помощью насыщенного водного NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), выливали в H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (300 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 6:1) с получением 1-(3-хлор-5-йод-6-(4,4,4-трифторбутил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (3,1 г, выход 85%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,59 (m, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 2,84 (m, 3 H), 2,16 (m, 2 H), 1,98 (m, 6 H).

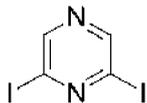
**Промежуточное соединение 74. 1-(3-Хлор-6-(4,4,4-трифторбутил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



[0374] К раствору этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(4,4,4-трифторбутил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (2,00 г, 4,36 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (150 мл) при к. т. добавляли 10% Pd/C (1,00 г). Суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью H<sub>2</sub> (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере H<sub>2</sub> (г.) (30 фунт/кв. дюйм) в течение 12 ч. Реакционную смесь затем три раза продували с

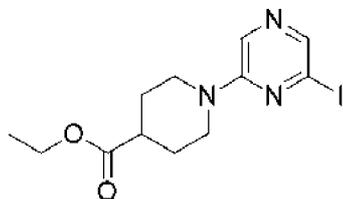
помощью  $N_2$  (г.) и фильтровали через слой целита с удалением катализатора. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 15:1 до 5:1) с получением 1-(3-хлор-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (1,2 г, выход 80%) в виде желтого масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,70 (s, 1 H), 3,59 (m, 2 H), 3,31 (m, 2 H), 2,83 (m, 1 H), 2,70 (m, 2 H), 2,01 (m, 8 H).

**Промежуточное соединение 75. 2,6-Дийодпиразин**



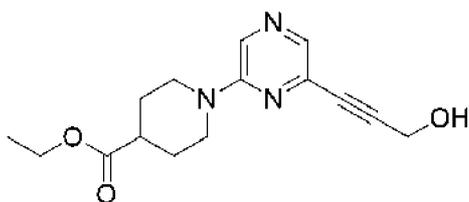
[0375] К раствору 2,6-дихлорпиразина (50,00 г, 335 ммоль, 1,0 экв.) в HI (250 мл, чистота 48%) при к. т. добавляли йодид натрия (65,40 г, 436 ммоль, 1,3 экв.). Полученную реакцию смесь нагревали до  $100^\circ C$  и перемешивали в течение 1 ч. Смесь затем охлаждали до к. т., разбавляли с помощью  $H_2O$  (500 мл) и экстрагировали с помощью МТВЕ (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали последовательно насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (500 мл),  $Na_2S_2O_3$  (500 мл) и соевым раствором (500 мл), затем высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,6-дийодпиразина (102 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,91 (s, 2 H).

**Промежуточное соединение 76. Этил-1-(6-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



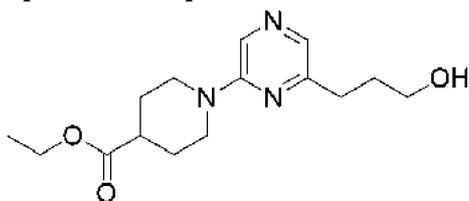
[0376] К раствору 2,6-дийодпиразина (промежуточное соединение 75) (60 г, 180 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (800 мл) при к. т. добавляли  $Et_3N$  (27,44 г, 271 ммоль, 37,8 мл, 1,5 экв.) и этилпиперидин-4-карбоксилат (42,63 г, 271 ммоль, 41,8 мл, 1,5 экв.). Полученную реакцию смесь нагревали до  $100^\circ C$  и перемешивали в течение 12 ч. Смесь затем охлаждали до к. т., разбавляли с помощью  $H_2O$  (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (500 мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 10:1) с получением этил-1-(6-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (66 г, выход 96%) в виде желтого масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,04 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 4,23-4,14 (m, 4 H), 3,11 (m, 2 H), 2,58 (m, 1 H), 2,01 (m, 2 H), 1,78 (m, 2 H), 1,28 (t,  $J=7,2$ , 3 H); LCMS рассч. для  $C_{12}H_{16}IN_3O_2$ : масса/заряд=361; найденное значение: масса/заряд=362 (M+H).

**Промежуточное соединение 77. Этил-1-(6-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0377] К раствору этил-1-(6-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 76) (10 г, 28 ммоль, 1,00 экв.) в ACN (100 мл) при к. т. добавляли проп-2-ин-1-ол (3,35 г, 61 ммоль, 2,20 экв.), CuI (1,05 г, 5,6 ммоль, 0,20 экв.), PPh<sub>3</sub> (1,45 г, 5,6 ммоль, 0,20 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,01 г, 1,4 ммоль, 0,05 экв.) и Et<sub>3</sub>N (14,01 г, 138,5 ммоль, 19 мл, 5,00 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали и три раза продували с помощью N<sub>2</sub> (г.), затем реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 12 ч. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.). Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части ACN. Остаток разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 1:1) с получением этил-1-(6-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (7,50 г, выход 90%) в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 4,23 (m, 2 H), 4,12 (q, J=7,2, 2 H), 3,04 (m, 2 H), 2,56 (m, 1 H), 2,01 (m, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,28 (t, J=7,2, 3 H); LCMS расщ. для C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=289; найденное значение: масса/заряд=290 (M+H).

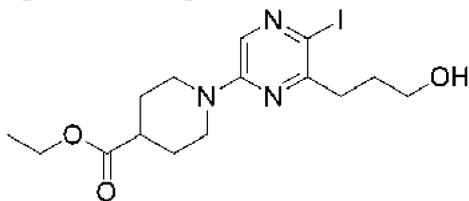
**Промежуточное соединение 78. Этил-1-(6-(3-гидроксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0378] К раствору этил-1-(6-(3-гидроксипроп-1-инил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 77) (12 г, 41,48 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (100 мл) при к. т. добавляли 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (15,0 г). Полученную суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью H<sub>2</sub> (г.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (г.) (15 фунт/кв. дюйм) при к. т. в течение 12 ч. Реакционную смесь затем несколько раз продували с помощью N<sub>2</sub> (г.). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 1:1) с получением этил-1-(6-(3-гидроксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (6,75 г, выход 55%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 4,21 (m, 2 H), 4,14 (q, J=7,2, 2 H), 3,71 (t, J=6,0, 2 H), 3,03 (m, 2 H), 2,77 (t, J=7,2, 2 H), 2,58 (m, 1H), 2,02 (m, 2 H), 1,96 (m, 2 H), 1,80 (m, 2 H), 1,27 (t, J=7,2, 3 H); LCMS расщ. для C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=293; найденное значение:

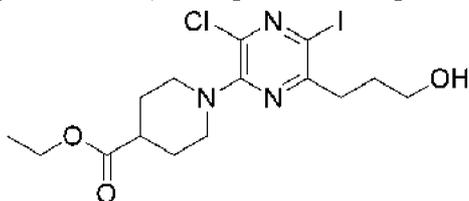
масса/заряд = 294 (M+H).

**Промежуточное соединение 79. Этил-1-(6-(3-гидроксипропил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0379] К раствору этил-1-(6-(3-гидроксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 78) (2,30 г, 8 ммоль, 1,0 экв.) и NIS (2,29 г, 10 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (30 мл) при к. т. добавляли TFA (179 мг, 1,57 ммоль, 116 мкл, 0,2 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 3:1) с получением этил-1-(6-(3-гидроксипропил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,8 г, выход 55%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (s, 1 H), 4,16 (m, 4 H), 3,71 (t, J=7,2, 2 H), 3,04 (m, 2H), 2,90 (t, J=7,2, 2 H), 2,56 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 5 H), 1,76 (m, 2 H), 1,27 (t, J=7,2, 3 H); LCMS расщ. для C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=419; найденное значение: масса/заряд=420 (M+H).

**Промежуточное соединение 80. Этил-1-(3-хлор-6-(3-гидроксипропил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



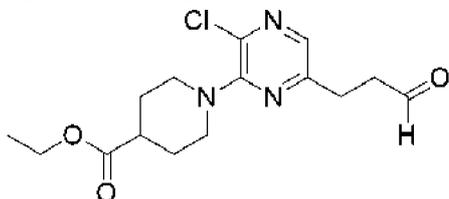
[0380] К раствору этил-1-(6-(3-гидроксипропил)-5-йод-пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 79) (1,3 г, 3 ммоль, 1 экв.) и NCS (497 мг, 3,72 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (20 мл) при к. т. добавляли TFA (71 мг, 620 мкмоль, 46 мкл, 0,2 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь затем охлаждали до к. т., разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 3:1) с получением этил-1-(3-хлор-6-(3-гидроксипропил)-5-йод-пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,0 г, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,18 (q, J=7,2, 2 H), 3,94 (m, 2 H), 3,72 (t, J=6,4, 2 H), 3,04-2,88 (m, 4 H), 2,53 (m, 1 H), 2,02 (m, 4 H), 1,89 (m, 2 H), 1,28 (t, J=7,2, 3 H); LCMS расщ. для C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>ClIN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=453; найденное значение: масса/заряд=454 (M+H).

**Промежуточное соединение 81. Этил-1-(3-хлор-6-(3-гидроксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0381] К раствору этил-1-(3-хлор-6-(3-гидроксипропил)-5-йод-пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 80) (1,1 г, 2,42 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (2,42 ммоль, 1 экв.). Полученную суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували с помощью H<sub>2</sub> (г.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (г.) (15 фунт/кв. дюйм) при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь затем продували с помощью N<sub>2</sub> (г.). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 2:1) с получением этил-1-(3-хлор-6-(3-гидроксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, выход 63%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (s, 1 H), 4,18 (q, *J*=7,2, 2 H), 3,93 (m, 2 H), 3,71 (m, 2 H), 3,00-2,92 (m, 2 H), 2,81 (t, *J*=7,2, 2 H), 2,53 (m, 1 H), 2,27 (m, 1 H), 2,07 (m, 2 H), 1,94 (m, 4 H), 1,29 (t, *J*=7,2, 3 H); LCMS расч. для C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=327; найденное значение: масса/заряд=328 (M+H).

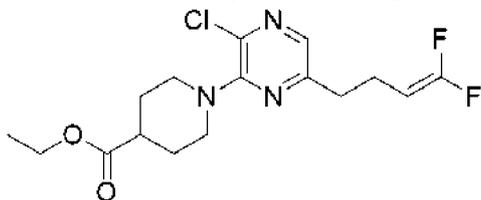
**Промежуточное соединение 82. Этил-1-(3-хлор-6-(3-оксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0382] Раствор оксалилхлорида (465 мг, 3,66 ммоль, 320 мкл, 3 экв.) в DCM (5 мл) охлаждали до -78°C. К данному раствору добавляли DMSO (477 мг, 6,10 ммоль, 476 мкл, 5 экв.) и полученную реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем раствор этил-1-(3-хлор-6-(3-гидроксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 81) (400 мг, 1,22 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) по каплям добавляли к реакционной смеси в течение 5 мин и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Затем по каплям в течение 5 мин при -78°C добавляли Et<sub>3</sub>N (988 мг, 9,76 ммоль, 1,36 мл, 8 экв.) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем ее нагревали до к. т. и перемешивали в течение дополнительных 15 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 1:1) с получением этил-1-(3-хлор-6-(3-оксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-

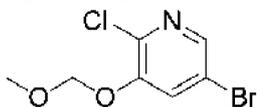
карбоксилата (380 мг, выход 69%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,89 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 4,18 (q,  $J=7,2$ , 2 H), 3,92 (m, 2 H), 3,05 (m, 2 H), 2,99-2,84 (m, 4 H), 2,53 (m, 1 H), 2,03 (m, 2 H), 1,90 (m, 2 H), 1,29 (t,  $J=7,2$ , 3 H); LCMS рассч. для  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$ : масса/заряд=325; найденное значение: масса/заряд=326 (M+H).

**Промежуточное соединение 83. Этил-1-(3-хлор-6-(4,4-дифторбут-3-ен-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0383] К смеси этил-1-(3-хлор-6-(3-оксопропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 82) (911 мг, 2,80 ммоль, 1,5 экв.), 2-((дифторметил)сульфонил)пиридина (360 мг, 1,86 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{CsF}$  (566 мг, 3,73 ммоль, 138 мкл, 2,0 экв.) в DMF (15 мл) при к. т. в атмосфере  $\text{N}_2$  (г.) добавляли бис(триметилсилил)амин (871 мг, 3,73 ммоль, 2 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 11,5 ч. Смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , а затем к реакционной смеси последовательно добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мг, 1,86 ммоль, 1 экв.) и  $\text{HCl}$  (2 M, 13,98 мл, 15 экв.) и полученную реакционную смесь нагревали до  $50^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 50$  мл). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 5:1) с получением этил-1-(3-хлор-6-(4,4-дифторбут-3-ен-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (420 мг, выход 61%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63 (s, 1 H), 4,11 (m, 3 H), 3,87 (m, 2 H), 2,90 (m, 2 H), 2,66 (t,  $J=7,6$ , 2 H), 2,46 (m, 1 H), 2,34 (m, 2 H), 1,97 (m), 1,85 (m, 2 H), 1,21 (t,  $J=7,2$ , 3 H); LCMS рассч. для  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ : масса/заряд=359; найденное значение: масса/заряд=360 (M+H).

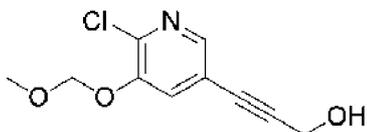
**Промежуточное соединение 84. 5-Бром-2-хлор-3-(метоксиметокси)пиридин**



[0384] К раствору  $\text{NaN}$  (2,49 г, 62,37 ммоль, чистота 60%, 1,30 экв.) в DMF (50 мл) при к. т. в атмосфере  $\text{N}_2$  (г.) по каплям добавляли 5-бром-2-хлорпиридин-3-ол (10,00 г, 47,98 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (50 мл) в течение 10 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин., затем добавляли  $\text{MOMCl}$  (4,83 г, 59,99 ммоль, 4,56 мл, 1,25 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором ( $2 \times 100$  мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и

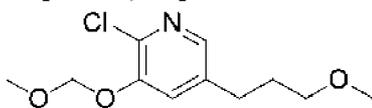
концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 5:1) с получением 5-бром-2-хлор-3-(метоксиметокси)пиридина (10,0 г, выход 81%) в виде белого твердого вещества.

**Промежуточное соединение 85. 3-(6-Хлор-5-(метоксиметокси)пиридин-3-ил)проп-2-ин-1-ол**



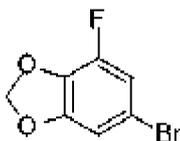
[0385] Смесь 3-метоксипроп-1-ина (12,21 г, 174,26 ммоль, 14,37 мл, 2,00 экв.), 5-бром-2-хлор-3-(метоксиметокси)пиридина (промежуточное соединение 84) (22,00 г, 87,13 ммоль, 1,00 экв.), CuI (1,66 г, 8,71 ммоль, 0,10 экв.), [2-(2-аминофенил)фенил]палладий(1+);бис(1-адамантил)-бутилфосфан;метансульфонат (CataCXium A Pd G3) (3,17 г, 4,36 ммоль, 0,05 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (85,17 г, 261,39 ммоль, 3,00 экв.) в ACN (400 мл) дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью N<sub>2</sub> (г.), а затем реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×200 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 50:1 до 10:1) с получением 2-хлор-3-(метоксиметокси)-5-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)пиридина (17,0 г, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (d, J=1,6, 1 H), 7,53 (d, J=1,6, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,32 (s, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H); LCMS расч. для C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub>: масса/заряд=241; найденное значение: масса/заряд=242 (M+H).

**Промежуточное соединение 86. 2-Хлор-3-(метоксиметокси)-5-(3-метоксипропил)пиридин**



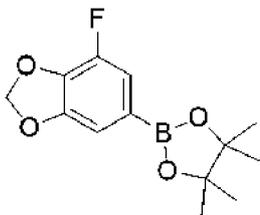
[0386] К раствору 2-хлор-3-(метоксиметокси)-5-(3-метоксипроп-1-инил)пиридина (13,00 г, 53,79 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли 5% Rh/C (6,00 г). Полученную суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью H<sub>2</sub> (г.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (г.) (15 фунт/кв. дюйм) при к. т. в течение 8 ч. Реакционную смесь затем три раза продували с помощью N<sub>2</sub> (г.), фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 30:1 до 10:1) с получением 2-хлор-3-(метоксиметокси)-5-(3-метоксипропил)пиридина (10,00 г, выход 75%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>: масса/заряд=245; обнаруженное: масса/заряд=246 (M+H).

**Промежуточное соединение 87. 6-Бром-4-фторбензо[d][1,3]диоксол**



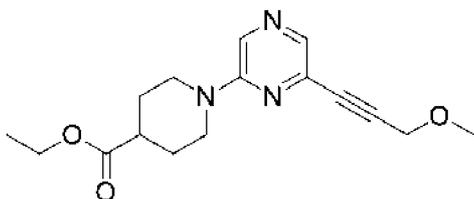
[0387] К раствору 5-бром-3-фтор-бензол-1,2-диола (200 мг, 966 мкмоль, 1,0 экв.) и бром(хлор)метана (375 мг, 2,90 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (3 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (629 мг, 1,93 ммоль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. Остаток выливали в H<sub>2</sub>O (60 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×60 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (60 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 10:1) с получением 6-бром-4-фторбензо[*d*][1,3]диоксола (60 мг, выход 18%) в виде прозрачной жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,77 (dd, *J*=9,2, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 5,95 (s, 2 H).

**Промежуточное соединение 88. 2-(7-Фторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан**



[0388] К раствору 6-бром-4-фтор-1,3-бензодиоксола (340 мг, 1,55 ммоль, 1,0 экв.) и (бис)пинаколатодиборана (591 мг, 2,33 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (10 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (253 мг, 310 мкмоль, 0,2 экв.) и KOAc (304 мг, 3,10 ммоль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 10:1) с получением 2-(7-фтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (240 мг, выход 58%) в виде бесцветной прозрачной жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 5,95 (s, 2 H), 1,27 (s, 12 H).

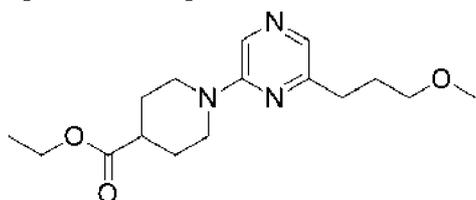
**Промежуточное соединение 89. Этил-1-(6-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0389] К раствору этил-1-(6-йодпиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата

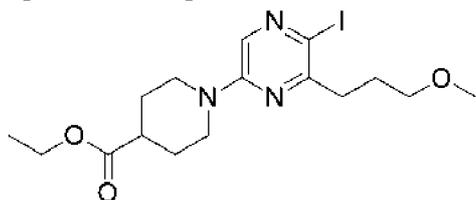
(промежуточное соединение 76) (25,0 г, 69,22 ммоль, 1,0 экв.) и 3-метоксипроп-1-ина (9,7 г, 138,44 ммоль, 2,0 экв.) в ACN (250 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли хлор[ди(1-адамантил)-N-бутилфосфин]-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) (cataCXium A-Pd-G2) (2,3 г, 3,46 ммоль, 0,05 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (67,7 г, 207,65 ммоль, 3,0 экв.) и CuI (1,3 г, 6,92 ммоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части ACN. Остаток выливали в H<sub>2</sub>O (1 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×1 л). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (500 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 5:1 до 3:1) с получением этил-1-(6-(3-метоксипроп-1-инил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (13,1 г, выход 62%) в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 4,27 (m, 2 H), 4,19 (q, J=7,2, 2 H), 3,49 (s, 3 H), 3,09 (m, 2 H), 2,56 (m, 1 H), 2,06 (m, 2 H), 1,81 (m, 2 H), 1,29 (t, J=7,2, 3 H).

**Промежуточное соединение 90. Этил-1-(6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0390] К раствору этил-1-(6-(3-метоксипроп-1-инил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (10,0 г, 32,96 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (500 мл) при к. т. добавляли 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (4,4 г). Суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью H<sub>2</sub> (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере H<sub>2</sub> (г.) (15 фунт/кв. дюйм) в течение 3 ч. Реакционную смесь затем дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью N<sub>2</sub> (г.), а затем фильтровали через слой целита с удалением катализатора. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 5:1 до 3:1) с получением этил-1-(6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (9,6 г, выход 91%) в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 4,19 (m, 2 H), 4,10 (q, J=7,2, 2 H), 3,35 (t, J=6,4, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 2,95 (m, 2 H), 2,64 (t, J=11,2, 2 H), 2,47 (m, 1 H), 1,95 (m, 4 H), 1,71 (m, 2 H), 1,20 (t, J=7,2, 3 H).

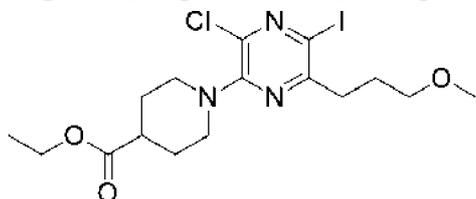
**Промежуточное соединение 91. Этил-1-(5-йод-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0391] К раствору этил-1-(6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-

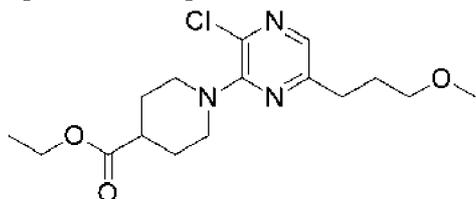
карбоксилата (промежуточное соединение 90) (11,1 г, 36,18 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (100 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли NIS (8,1 г, 36,18 ммоль, 1,0 экв.) и TFA (4,1 г, 36,18 ммоль, 1,0 экв.). Полученную реакционную смесь затем перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×500 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (300 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 5:1 до 3:1) с получением 1-95-йод-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (13,1 г, выход 84%) в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (s, 1 H), 4,11 (m, 4 H), 3,40 (t, J=6,4, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,97 (m, 2 H), 2,76 (t, J=7,6, 2 H), 2,50 (m, 1 H), 1,94 (m, 4 H), 1,71 (m, 2 H), 1,18 (t, J=4,4, 3 H).

**Промежуточное соединение 92. Этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0392] К раствору этил-1-(5-йод-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (промежуточное соединение 91) (32,0 г, 73,85 ммоль, 1,0 экв.) и NCS (9,9 г, 73,85 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (320 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли TFA (8,4 г, 73,85 ммоль, 1,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., выливали в H<sub>2</sub>O (1 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×1 л). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (500 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 5:1 до 3:1) с получением этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (32,0 г, выход 92%) в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,11 (q, J=7,2, 2 H), 3,88 (m, 2 H), 3,39 (t, J=6,4, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,82 (m, 2 H), 2,79 (m, 2 H), 2,51 (m, 1 H), 1,98 (m, 4 H), 1,92 (m, 2 H), 1,22-1,17 (t, J=7,2, 3 H).

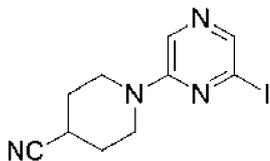
**Промежуточное соединение 93. Этил-1-(3-хлор-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0393] К раствору этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 92) (1,0 г, 2,1 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) при к. т. добавляли 10% Pd/C (500 мг). Полученную суспензию дегазировали

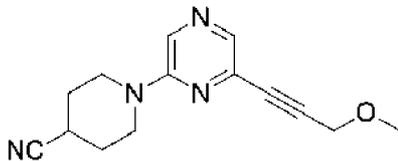
под вакуумом и три раза продували с помощью  $H_2$  (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере  $H_2$  (г.) (30 фунт/кв. дюйм) в течение 3 ч. Реакционную смесь затем дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью  $N_2$  (г.), фильтровали через слой целита с удалением катализатора и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 5:1 до 3:1) с получением этил-1-(3-хлор-6-(3-метоксипропил) пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (750 мг) в виде коричневого масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,65 (s, 1 H), 4,13 (q,  $J=7,2$ , 2 H), 3,87 (m, 2 H), 3,34 (t,  $J=6,4$ , 2 H), 3,27 (s, 3 H), 2,98 (m, 2 H), 2,68 (m, 2 H), 2,50 (m, 1 H), 1,98-1,84 (m, 6 H), 1,21 (t,  $J=7,2$ , 3 H).

**Промежуточное соединение 94. 1-(6-Йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



[0394] К раствору 2,6-дийодпиразина (промежуточное соединение 75) (10,00 г, 30,13 ммоль, 1,0 экв.) и пиперидин-4-карбонитрила (4,99 г, 34,05 ммоль, 1,1 экв.) в диоксане (100 мл) при к. т. добавляли  $Et_3N$  (4,57 г, 45,20 ммоль, 1,5 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $100^\circ C$  и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части диоксана. Остаток выливали в  $H_2O$  (400 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 200$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 50:1 до 2:1) до 1-(6-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (17,0 г, выход 60%) в виде черного масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,02 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 3,76 (m, 2 H), 3,54 (m, 2 H), 2,87 (m, 1 H), 1,91 (m, 4 H).

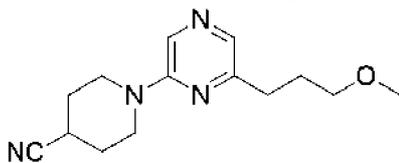
**Промежуточное соединение 95. 1-(6-(3-Метоксипроп-1-ин-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



[0395] К раствору 1-(6-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (промежуточное соединение 94) (4,50 г, 14,33 ммоль, 1,0 экв.) и 3-метоксипроп-1-ина (2,01 г, 28,65 ммоль, 2,0 экв.) в ACN (45 мл) при к. т. в атмосфере  $N_2$  (г.) добавляли хлор[(ди(1-адамантил)-N-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) (cataCXium A-Pd-G2) (479 мг, 720 мкмоль, 0,05 экв.),  $CS_2CO_3$  (14,00 г, 42,98 ммоль, 3,0 экв.) и CuI (270 мг, 1,3 ммоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $100^\circ C$  и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном

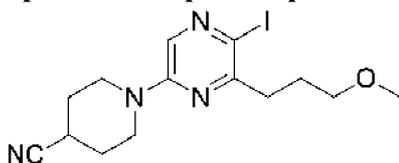
давлении с удалением большей части диоксана. Остаток выливали в H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 50:1 до 2:1) с получением этил-1-(6-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (2,4 г, выход 22%) в виде черного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 4,38 (m, 2 H), 3,91 (m, 2 H), 3,58 (m, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 2,97 (m, 1 H), 2,02 (m, 4 H).

**Промежуточное соединение 96. 1-(6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



[0396] К раствору этил-1-(6-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (1,20 г, 4,68 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) при к. т. добавляли 10% Pd/C (1,00 г). Суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью H<sub>2</sub> (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере H<sub>2</sub> (г.) (15 фунт/кв. дюйм) в течение 2 ч. Реакционную смесь затем дегазировали под вакуумом и продували с помощью N<sub>2</sub> (г.) и фильтровали через слой целита с удалением катализатора. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением этил-1-(6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (3,2 г, выход 87%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O: масса/заряд=260; обнаруженное: масса/заряд=261 (M+H).

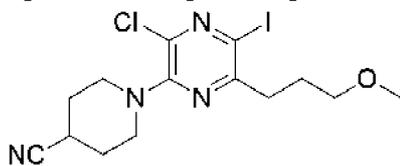
**Промежуточное соединение 97. 1-(5-йод-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



[0397] К раствору этил-1-(6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (промежуточное соединение 96) (2,70 г, 10,37 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (27 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли NIS (2,80 г, 12,45 ммоль, 1,2 экв.) и TFA (1,18 г, 10,37 ммоль, 1,0 экв.). Полученную реакционную смесь затем перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 0:1) с получением этил-1-(5-йод-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (3,8 г, выход 80%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (s, 1 H), 3,73 (m,

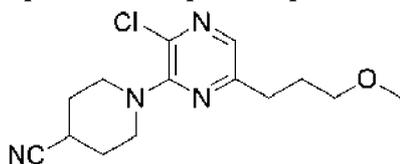
2 H), 3,49 (m, 2 H), 3,40 (t,  $J=6,8$ , 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,86 (m, 1 H), 2,77 (t,  $J=7,6$ , 2 H), 1,91 (m, 6 H).

**Промежуточное соединение 98. 1-(3-Хлор-5-йод-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



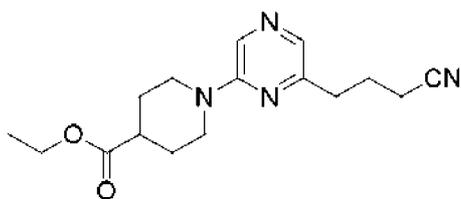
[0398] К раствору этил-1-(5-йод-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (промежуточное соединение 97) (2,80 г, 7,25 ммоль, 1,0 экв.) и NCS (1,16 мг, 8,70 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (28 мл) при к. т. в атмосфере  $N_2$  (г.) добавляли TFA (827 мг, 7,25 ммоль, 1,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $90^\circ C$  и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., выливали в  $H_2O$  (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 100$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 0:1) с получением этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (3,0 г, выход 62%) в виде желтого масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,68 (m, 2 H), 3,46 (t,  $J=6,4$ , 2 H), 3,37 (m, 5 H), 2,90 (m, 3 H), 2,06-1,97 (m, 6 H).

**Промежуточное соединение 99. 1-(3-Хлор-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



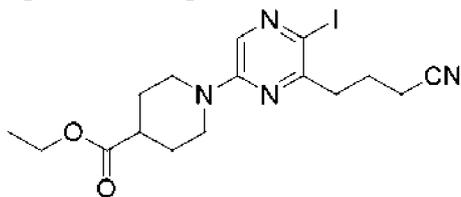
[0399] К раствору этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (промежуточное соединение 98) (1,00 г, 2,38 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) при к. т. добавляли 10% Pd/C (100 мг). Суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью  $H_2$  (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере  $H_2$  (г.) (30 фунт/кв. дюйм) в течение 1 ч. Реакционную смесь затем дегазировали под вакуумом и продували с помощью  $N_2$  (г.) и фильтровали через слой целита с удалением катализатора. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 15:1 до 10:1) с получением 1-(3-хлор-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (250 мг, выход 73%) в виде желтого масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,82 (s, 1 H), 3,71 (m, 2 H), 3,46 (t,  $J=6,4$ , 2 H), 3,40 (m, 5 H), 2,93 (m, 1 H), 2,79 (t,  $J=7,6$ , 2 H), 2,11-2,00 (m, 6 H).

**Промежуточное соединение 100. Этил-1-(6-(3-цианопропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0400] К суспензии Zn (1,35 г, 20,65 ммоль, 1,38 экв.) в *N, N*-диметилацетамиде (10 мл) при к. т. добавляли I<sub>2</sub> (190 мг, 748 мкмоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали до исчезновения желтого цвета (1-2 мин), затем добавляли 4-бромбутаннитрил (2,22 г, 15,00 ммоль, 1,00 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., а затем добавляли этил-1-(6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 8) (910 мг, 3,37 ммоль, 1,00 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью N<sub>2</sub> (г.), а затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (552 мг, 674 мкмоль, 0,20 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub> (г.). Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и фильтровали через слой целита с удалением катализатора. Фильтрат разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением этил-1-(6-(3-цианопропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (530 мг, выход 28%) в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,02 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 4,33 (m, 2 H), 4,15 (q, *J*=7,2, 2 H), 3,12 (m, 2 H), 2,77 (t, *J*=7,2, 2 H), 2,65 (m, 1 H), 2,51 (m, 2 H), 2,23, (m, 2 H), 2,00 (m, 2 H), 1,69 (m, 2 H), 1,26 (t, *J*=7,2, 3 H).

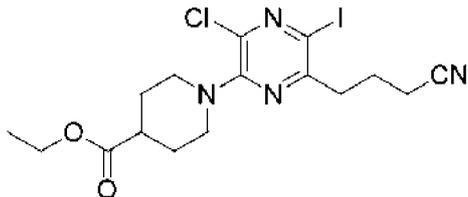
**Промежуточное соединение 101. Этил-1-(6-(3-цианопропил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0401] К раствору этил-1-(6-(3-цианопропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 100) (1,50 г, 4,96 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (15 мл) при к. т. добавляли TFA (566 мг, 4,96 ммоль, 1,0 экв.) и NIS (1,45 г, 6,45 ммоль, 1,3 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. pH реакционной смеси доводили до 8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 5:1 до 2:1) с получением этил-1-(6-(3-цианопропил)-5-

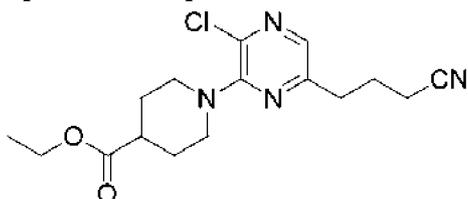
йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,78 г, выход 80%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,79 (s, 1 H), 4,30-4,08 (m, 4 H), 3,05 (t,  $J=11,2$ , 2 H), 2,92 (t,  $J=7,2$ , 2 H), 2,58 (m, 1 H), 2,47 (t,  $J=7,2$ , 2 H), 2,14 (m, 2 H), 2,02 (m, 2 H), 1,76 (m, 2 H), 1,28 (t,  $J=7,2$ , 3 H); LCMS расч. для  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{IN}_4\text{O}_2$ : масса/заряд=428; найденное значение: масса/заряд =429 (M+H).

**Промежуточное соединение 102. Этил-1-(3-хлор-6-(3-цианопропил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0402] К смеси этил-1-(6-(3-цианопропил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 101) (1,78 г, 4,16 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (20 мл) при к. т. добавляли TFA (474 мг, 4,16 ммоль, 1,0 экв.) и NCS (833 мг, 6,23 ммоль, 1,5 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $80^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и pH доводили до 8 насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл), а затем экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 30$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 5:1 до 2:1) с получением этил-1-(3-хлор-6-(3-цианопропил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,56 г, выход 80%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClIN}_4\text{O}_2$ : масса/заряд=462; обнаруженное: масса/заряд=463 (M+H).

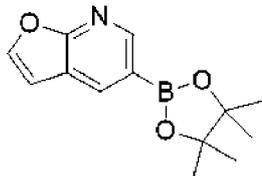
**Промежуточное соединение 103. Этил-1-(3-хлор-6-(3-цианопропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0403] К смеси этил-1-(3-хлор-6-(3-цианопропил)-5-йодпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 102) (780 мг, 1,69 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (20 мл) при к. т. добавляли 10% Pd/C (1,60 г, 1,69 ммоль, 1,0 экв.). Полученную суспензию дегазировали под вакуумом и 3 раза продували с помощью  $\text{H}_2$  (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  (г.) (15 фунт/кв. дюйм) при к. т. в течение 12 ч. Реакционную смесь затем дегазировали под вакуумом и продували с помощью  $\text{N}_2$  (г.). Реакционную смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 4:1 до 2:1) с получением этил-1-(3-хлор-6-(3-цианопропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (600 мг, выход 48%) в виде желтого

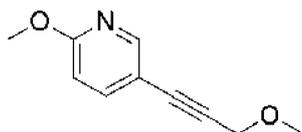
масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 (s, 1 H), 4,18 (q,  $J=7,2$ , 2 H), 3,95 (m, 2 H), 3,04-2,91 (m, 2 H), 2,83 (t,  $J=7,2$ , 2 H), 2,54 (m, 1 H), 2,45 (t,  $J=7,2$ , 2 H), 2,15 (m, 2 H), 2,04 (m, 2 H), 1,91 (m, 2 H), 1,29 (t,  $J=7,2$ , 3 H).

**Промежуточное соединение 104. 5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фуоро[2,3-*b*]пиридин**



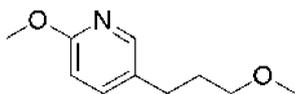
[0404] К раствору 5-бромфуоро[2,3-*b*]пиридина (4,00 г, 20,20 ммоль, 1,0 экв.) и бис(пинаколато)дибора (6,16 г, 24,24 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (40 мл) при к. т. в атмосфере  $\text{N}_2$  (г.) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,65 г, 2,02 ммоль, 0,1 экв.) и  $\text{KOAc}$  (5,95 г, 60,60 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $85^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (150 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 150$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 5:1) с получением 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фуоро[2,3-*b*]пиридина (6,4 г) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,64 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,62 (d,  $J=2,8$ , 1 H), 6,70 (d,  $J=2,8$ , 1 H), 1,30 (s, 12 H).

**Промежуточное соединение 105. 2-Метокси-5-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)пиридин**



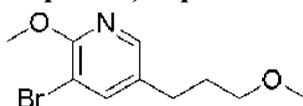
[0405] К раствору 5-бром-2-метоксипиридина (15,0 г, 79,78 ммоль, 1,0 экв.) и 3-метоксипроп-1-ина (11,18 г, 159,56 ммоль, 2,0 экв.) в ацетоне (300 мл) при к. т. в атмосфере  $\text{N}_2$  (г.) добавляли  $\text{CuI}$  (1,52 г, 7,98 ммоль, 0,1 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (77,98 г, 239,33 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $100^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (500 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 300$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 0:1) с получением метил-2-метокси-5-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)пиридина (32,0 г) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,20 (d,  $J=2,4$ , 1 H), 7,53 (dd,  $J=2,4$ , 8,4, 1 H), 6,62 (d,  $J=8,4$ , 1 H), 4,24 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H).

**Промежуточное соединение 106. 2-Метокси-5-(3-метоксипропил)пиридин**



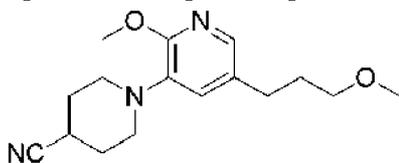
[0406] К раствору 2-метокси-5-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)пиридина (промежуточное соединение 105) (10,0 г, 56,43 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (300 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли 10% Pd/C (10,0 г). Полученную суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью H<sub>2</sub> (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере H<sub>2</sub> (г.) (15 фунт/кв. дюйм) в течение 12 ч. Реакционную смесь затем продували под вакуумом и продували с помощью N<sub>2</sub> (г.), фильтровали через слой целита с удалением катализатора и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного этил-2-метокси-5-(3-метоксипропил)пиридина (19,0 г, выход 93%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (d, J=2,0, 1 H), 7,34 (dd, J=2,0, 8,4, 1 H), 6,61 (d, J=8,4, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,30 (t, J=8,2, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 2,56 (m, 2 H), 1,77 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 107. 3-Бром-2-метокси-5-(3-метоксипропил)пиридин**



[0407] К раствору 2-метокси-5-(3-метоксипропил)пиридина (промежуточное соединение 106) (6,50 г, 35,87 ммоль, 1,0 экв.) в конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (65 мл) при к. т. добавляли NBS (19,15 г, 107,60 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, а затем гасили добавлением ледяной воды (500 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3×200 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением 3-бром-2-метокси-5-(3-метоксипропил)пиридина (2,80 г, выход 30%) в виде бесцветной жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,82 (d, J=2,0, 1 H), 7,68 (d, J=2,0, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,28 (t, J=8,2, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 2,51 (t, J=8,2, 2 H), 1,72 (m, 2 H).

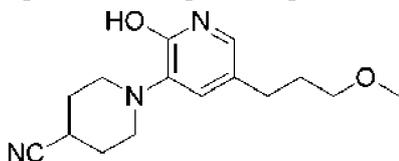
**Промежуточное соединение 108. 1-(2-Метокси-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



[0408] К раствору 3-бром-2-метокси-5-(3-метоксипропил)пиридина (промежуточное соединение 107) (3,50 г, 13,45 ммоль, 1,0 экв.) и пиперидин-4-карбонитрила (1,97 г, 13,45 ммоль, 1,0 экв.) в THF (35 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (778 мг, 1,35 ммоль, 0,1 экв.), t-BuONa (3,88 г, 40,36 ммоль, 3,0 экв.) и 9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (Xantphos) (1,23 г, 1,35 ммоль, 0,1 экв.). Полученную

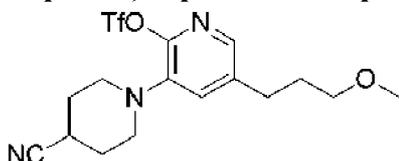
реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и объединяли с другой партией (500 мг). Затем смесь выливали в H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 1:1) с получением 1-(2-метокси-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила (3,20 г, выход 72%) в виде желтой жидкости. LCMS, рассчитанное для C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: масса/заряд=289; обнаруженное: масса/заряд=290 (M+H).

**Промежуточное соединение 109. 1-(2-Гидрокси-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



[0409] Смесь 1-(2-метокси-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила (промежуточное соединение 108) (2,90 г, 10,02 ммоль, 1,0 экв.) в HCl (3,0 M, 29 мл, 8,7 экв.) нагревали до 70°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и гасили осторожным добавлением насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), выливали в H<sub>2</sub>O (400 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM:MeOH=от 7:1 до 0:1) с получением 1-(2-гидрокси-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила (2,00 г, выход 66%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 3,30 (m, 7 H), 3,02 (m, 2 H), 2,78 (m, 1 H), 2,40 (m, 2 H), 2,06 (m, 4 H), 1,74 (m, 2 H).

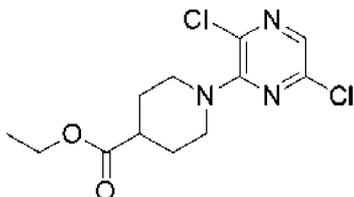
**Промежуточное соединение 110. 3-(4-Цианопиперидин-1-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-2-илтрифторметансульфонат**



[0410] К раствору 1-(2-гидрокси-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила (промежуточное соединение 109) (1,70 г, 6,17 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (17 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли Et<sub>3</sub>N (2,50 мг, 24,70 ммоль, 4,0 экв.) и Tf<sub>2</sub>O (4,35 г, 15,44 ммоль, 2,5 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (200 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×200 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE: EtOAc=от 10:1 до 0:1) с

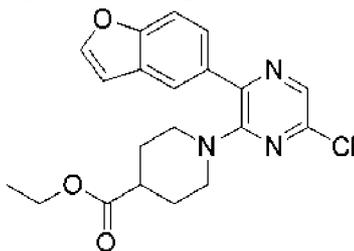
получением 3-(4-цианопиперидин-1-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-2-илтрифторметансульфоната (1,90 г, выход 64%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,77 (d,  $J=2,0$ , 1 H), 7,23 (d,  $J=2,0$ , 1 H), 3,33 (t,  $J=6,0$ , 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,17 (m, 2 H), 2,98 (m, 2 H), 2,81 (m, 1 H), 2,65 (t,  $J=7,6$ , 2 H), 2,02 (m, 4 H), 1,81 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 111. Этил-1-(3,6-дихлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0411] К раствору 2,3,5-трихлорпиразина (2,00 г, 10,90 ммоль, 1,0 экв.) и этилпиперидин-4-карбоксилата (1,71 г, 10,90 ммоль, 1,68 мл, 1,0 экв.) в ACN (37 мл) при к. т. добавляли DIEA (4,23 г, 32,71 ммоль, 5,70 мл, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $80^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части ACN. Реакционную смесь разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 10:1) с получением этил-1-(3,6-дихлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,30 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества. LCMS, рассчитанное для  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ : масса/заряд=303; обнаруженное: масса/заряд=304 (M+H).

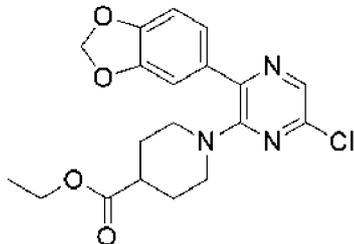
**Промежуточное соединение 112. Этил-1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0412] К раствору этил-1-(3,6-дихлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 111) (3,10 г, 10,19 ммоль, 1,0 экв.) и бензофуран-5-илбороновой кислоты (1,65 г, 10,19 ммоль, 1,0 экв.) в DME (90 мл) при к. т. добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (933 мг, 1,02 ммоль, 0,1 экв.),  $\text{PPh}_3$  (534 мг, 2,04 ммоль, 0,2 экв.) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 M, 20,38 мл, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $80^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  (г.) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE: EtOAc=от 1:0 до 5:1) с получением этил-1-(3-(бензофуран-

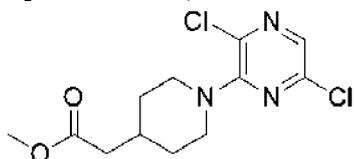
5-ил)-6-хлорпиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (3,80 г, выход 96%) в виде белого твердого вещества. LCMS, рассчитанное для  $C_{20}H_{20}ClN_3O_3$ : масса/заряд=385; обнаруженное: масса/заряд=386 (M+H).

**Промежуточное соединение 113. Этил-1-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-хлорпиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0413] К раствору этил-1-(3,6-дихлорпиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 111) (300 мг, 986 мкмоль, 1,0 экв.) и бензо[d][1,3]диоксол-5-илбороновой кислоты (163 мг, 986 мкмоль, 1,0 экв.) в DME (8 мл) при к. т. в атмосфере  $N_2$  (г.) добавляли  $Pd_2(dba)_3$  (90 мг, 98 мкмоль, 0,1 экв.),  $PPh_3$  (51 мг, 197 мкмоль, 0,2 экв.) и  $Na_2CO_3$  (1 M, 1,97 мл, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $80^\circ C$  и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., разбавляли с помощью  $H_2O$  (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 15$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 10:1) с получением этил-1-(3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-хлорпиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (340 мг, выход 88%) в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,07 (s, 1 H), 7,39 (dd,  $J=1,6, 8,2$ , 1 H), 7,34 (d,  $J=1,6$ , 1 H), 6,89 (d,  $J=8,2$ , 1 H), 6,02 (s, 2 H), 4,17 (q,  $J=7,2$ , 2 H), 3,68 (m, 2 H), 2,81 (m, 2 H), 2,43 (m, 1 H), 1,90 (m, 2 H), 1,76 (m, 2 H), 1,27 (t,  $J=7,2$ , 3 H); LCMS расщ. для  $C_{19}H_{20}ClN_3O_4$ : масса/заряд= 389; найденное значение: масса/заряд= 390 (M+H).

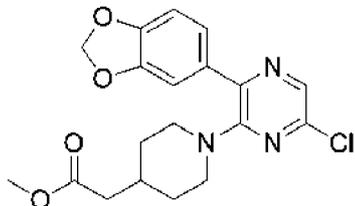
**Промежуточное соединение 114. Метил-2-(1-(3,6-дихлорпиазин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетат**



[0414] К раствору 2,3,5-трихлорпиазина (500 мг, 2,73 ммоль, 1,0 экв.) и гидрохлорида метил-2-(пиперидин-4-ил)ацетата (791 мг, 4,09 ммоль, 1,5 экв., соль HCl) в диоксане (10 мл) при к. т. в атмосфере  $N_2$  (г.) добавляли  $Et_3N$  (414 мг, 4,09 ммоль, 1,5 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $100^\circ C$  и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и объединяли с другой партией (масштаб 100 мг). Затем объединенную смесь выливали в  $H_2O$  (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 40$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом.

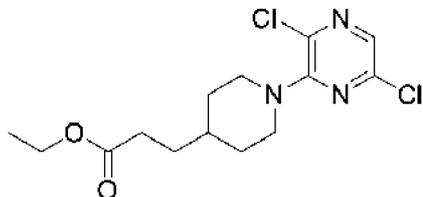
Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 5:1) с получением метил-2-(1-(3,6-дихлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетата (650 мг, выход 65%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72 (s, 1 H), 4,03 (m, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 2,85 (dt,  $J=2,0, 12,8, 2$  H), 2,24 (d,  $J=7,2, 2$  H), 1,98 (m, 1 H), 1,18 (m, 2 H), 1,36 (m, 2 H).

**Промежуточное соединение 115. Метил-2-(1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетат**



[0415] К раствору метил-2-(1-(3,6-дихлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетата (промежуточное соединение 114) (550 мг, 1,81 ммоль, 1,0 экв.) и бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илбороновой кислоты (300 мг, 1,81 ммоль, 1,0 экв.) в DME (11 мл) при к. т. в атмосфере  $\text{N}_2$  (г.) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (166 мг, 180 мкмоль, 0,1 экв.), и  $\text{PPh}_3$  (95 мг, 361 мкмоль, 0,2 экв.), и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 M, 3,6 мл, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $80^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и объединяли с другой партией (масштаб 100 мг). Затем объединенную смесь выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 40$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 5:1) с получением метил-2-(1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетата (800 мг, выход 96%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97 (s, 1 H), 7,28 (dd,  $J=1,6, 8,4, 1$  H), 7,25 (s, 1 H), 6,80 (d,  $J=8,4, 1$  H), 5,95 (s, 2 H), 3,63 (m, 5 H), 2,65 (dt,  $J=2,0, 12,0, 2$  H), 2,20 (d,  $J=7,2, 2$  H), 1,98 (m, 1 H), 1,64 (m, 2 H), 1,20 (m, 2 H).

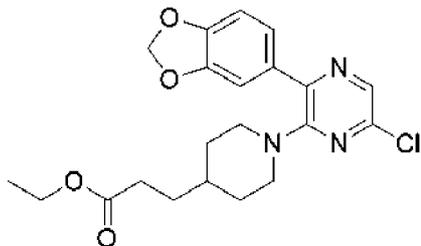
**Промежуточное соединение 116. Этил-3-(1-(3,6-дихлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропаноат**



[0416] К раствору 2,3,5-трихлорпиразина (743 мг, 4,05 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (7 мл) при к. т. добавляли этил-3-(пиперидин-4-ил)пропаноата (750 мг, 4,05 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,05 г, 20,24 ммоль, 5,0 экв.). Полученную реакционную смесь затем нагревали до  $80^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток

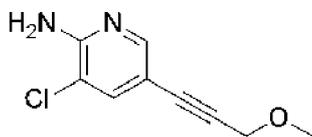
очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 1:1) с получением этил-3-(1-(3,6-дихлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропаноата (920 мг, выход 65%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,79 (s, 1 H), 4,17 (q,  $J=7,2$ , 2 H), 4,09 (m, 2 H), 2,90 (dt,  $J=2,0$ , 8,8, 2 H), 2,37 (t,  $J=7,6$ , 2 H), 1,82 (m, 2 H), 1,66 (m, 2 H), 1,54 (m, 1 H), 1,37 (m, 2 H), 1,27 (t,  $J=7,2$ , 3 H).

**Промежуточное соединение 117. Этил-3-(1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропаноат**



[0417] К раствору этил-3-(1-(3,6-дихлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропаноата (промежуточное соединение 116) (880 мг, 2,65 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) при к. т. в атмосфере  $\text{N}_2$  (г.) добавляли бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илбороновую кислоту (440 мг, 2,65 ммоль, 1,0 экв.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,73 г, 5,30 ммоль, 2,0 экв.) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (307 мг, 265 мкмоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь затем нагревали до  $100^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 1:1) с получением этил-3-(1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)пропаноата (600 мг, выход 53%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4$ : масса/заряд=417; обнаруженное: масса/заряд=418 (M+H).

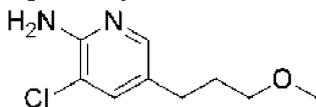
**Промежуточное соединение 118. 3-Хлор-5-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)пиридин-2-амин**



[0418] К раствору 5-бром-3-хлорпиридин-2-амина (10,0 г, 48,20 ммоль, 1,0 экв.) и 3-метоксипроп-1-ина (3,72 г, 53,02 ммоль, 1,1 экв.) в ACN (100 мл) при к. т. в атмосфере  $\text{N}_2$  (г.) добавляли хлор[(ди(1-адамантил)-*N*-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) (cataCXium A-Pd-G2) (1,61 г, 2,41 ммоль, 0,05 экв.),  $\text{CuI}$  (918 мг, 4,82 ммоль, 0,1 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (47,12 г, 144,61 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $100^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 500$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (1000 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на

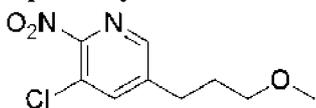
колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 3:1) с получением 3-хлор-5-(3-метоксипроп-1-инил)пиридин-2-амина (6,2 г, выход 65%) в виде белого твердого вещества. LCMS, рассчитанное для  $C_9H_9ClN_2O$ : масса/заряд=196; обнаруженное: масса/заряд=197 (M+H).

**Промежуточное соединение 119. 3-Хлор-5-(3-метоксипропил)пиридин-2-амин**



[0419] К раствору 3-хлор-5-(3-метоксипроп-1-инил)пиридин-2-амина (промежуточное соединение 118) (6,90 г, 35,09 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (150 мл) при к. т. в атмосфере  $N_2$  (г.) добавляли 5% Rh/C (5,00 г). Полученную суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью  $H_2$  (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере  $H_2$  (г.) (15 фунт/кв. дюйм) в течение 2 ч. Реакционную смесь затем продували под вакуумом и продували с помощью  $N_2$  (г.) и фильтровали через слой целита с удалением катализатора. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-хлор-5-(3-метоксипропил)пиридин-2-амина (4,40 г, выход 62%) в виде белого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. LCMS, рассчитанное для  $C_9H_{13}ClN_2O$ : масса/заряд=200; обнаруженное: масса/заряд=201 (M+H).

**Промежуточное соединение 120. 3-Хлор-5-(3-метоксипропил)-2-нитропиридин**



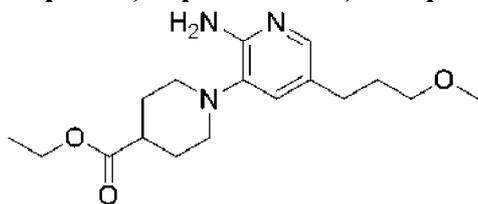
[0420] К раствору 3-хлор-5-(3-метоксипропил)пиридин-2-амина (промежуточное соединение 119) (4,30 г, 21,43 ммоль, 1,0 экв.) в конц.  $H_2SO_4$  (43 мл) при  $-10^\circ C$  добавляли 30%  $H_2O_2$  (24,92 г, 219,79 ммоль, 10,3 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Реакционную смесь затем выливали в ледяную воду (400 мл), а затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (300 мл), высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 3:1) с получением 3-хлор-5-(3-метоксипропил)-2-нитропиридина (1,70 г, выход 34%) в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,28 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 3,42 (t,  $J=6,0$ , 2 H), 3,37 (s, 3 H), 2,85 (t,  $J=8,0$ , 2 H), 1,94 (m, 2 H); LCMS расщ. для  $C_9H_{11}ClN_2O_3$ : масса/заряд=230; найденное значение: масса/заряд=231 (M+H).

**Промежуточное соединение 121. Этил-1-(5-(3-метоксипропил)-2-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



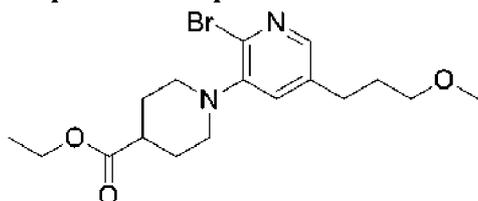
[0421] К раствору 3-хлор-5-(3-метоксипропил)-2-нитропиридина (промежуточное соединение 120) (300 мг, 1,30 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) при к. т. добавляли этилпиперидин-4-карбоксилат (3,06 г, 19,46 ммоль, 15,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в H<sub>2</sub>O (60 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×60 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (60 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, PE:EtOAc=1:1) с получением этил-1-(5-(3-метоксипропил)-2-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (380 мг, выход 83%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: масса/заряд=351; обнаруженное: масса/заряд=352 (M+H).

**Промежуточное соединение 122. Этил-1-(2-амино-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0422] К раствору этил-1-(5-(3-метоксипропил)-2-нитро-3-пиридил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 121) (380 мг, 1,08 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) при к. т. добавляли 10% Pd/C (0,4 г). Полученную суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью H<sub>2</sub> (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере H<sub>2</sub> (г.) (15 фунт/кв. дюйм) в течение 2 ч. Реакционную смесь затем продували под вакуумом и продували с помощью N<sub>2</sub> (г.) и фильтровали через слой целита с удалением катализатора. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного этил-1-(2-амино-5-(3-метоксипропил)-3-пиридил)пиперидин-4-карбоксилата (380 мг) в виде желтого масла, которое применяли без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,38 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 4,05 (q, J=7,2, 2 H), 3,27 (t, J=6,4, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 3,05 (m, 2 H), 2,54 (m, 2 H), 2,43 (m, 2 H), 2,37 (m, 1 H), 1,91 (m, 2 H), 1,80 (m, 2 H), 1,68 (m, 2 H), 1,16 (t, J=7,2, 3 H); LCMS рассч. для C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=321; найденное значение: масса/заряд=322 (M+H).

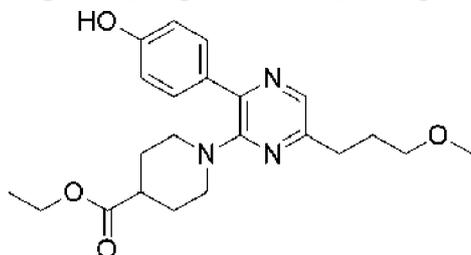
**Промежуточное соединение 123. Этил-1-(2-бром-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0423] К раствору этил-1-(2-амино-5-(3-метоксипропил)-3-пиридил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 122) (150 мг, 466 мкмоль, 1,0 экв.) в дибромметане (1,6 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли изопентилнитрит (60 мг, 513

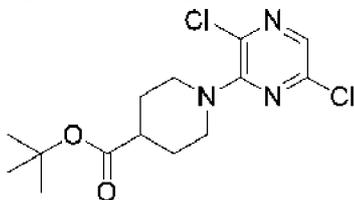
мкмоль, 1,1 экв.). Затем к реакции добавляли раствор TMSBr (78 мг, 513 мкмоль, 1,1 экв.) в дибромметане (1,5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Затем реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×40 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (40 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, PE:EtOAc=2:1) с получением этил-1-(2-бром-5-(3-метоксипропил)-3-пиридил)пиперидин-4-карбоксилата (70 мг, выход 38%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,39 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 4,06 (q, J=7,2, 2 H), 3,29 (t, J=6,4, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 2,67 (m, 2 H), 2,59 (m, 2 H), 2,41 (m, 1 H), 1,94 (m, 2 H), 1,79 (m, 6 H), 1,17 (t, J=7,2, 3 H); LCMS расч. для C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=384; найденное значение: масса/заряд=387 (M+H).

**Промежуточное соединение 124. Этил-1-(3-(4-гидроксифенил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



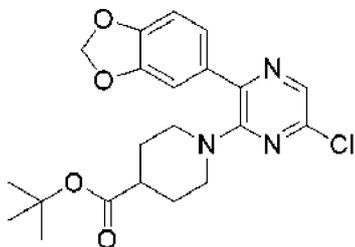
[0424] К раствору этил-1-(3-хлор-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 93) (2,00 г, 5,85 ммоль, 1,0 экв.) и (4-гидроксифенил)бороновой кислоты (1,21 г, 8,78 ммоль, 1,5 экв.) в THF (40 мл) и H<sub>2</sub>O (8 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли хлор[(ди(1-адамантил)-N-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) (cataCXium A-Pd-G2) (391 мг, 585 мкмоль, 0,1 экв.) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,10 г, 14,63 ммоль, 2,5 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×60 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 3:1) с получением этил-1-(3-(4-гидроксифенил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (2,00 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (s, 1 H), 7,68 (d, J=6,8, 2 H), 6,72 (m, 2 H), 6,29 (m, 1 H), 4,10 (m, 2 H), 3,63 (m, 2 H), 3,40 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,67 (m, 4 H), 2,33 (m, 1 H), 1,98 (m, 2 H), 1,81 (m, 2 H), 1,66 (m, 2 H), 1,20 (m, 3 H).

**Промежуточное соединение 125. трет-Бутил-1-(3,6-дихлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



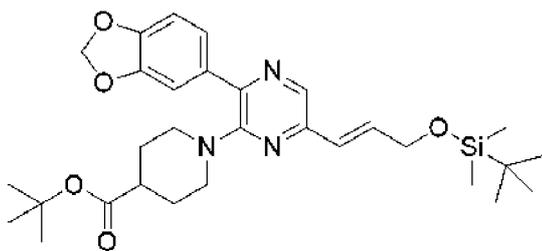
[0425] К раствору 2,3,5-трихлорпиразина (5,00 г, 27,26 ммоль, 1,0 экв.) и *трет*-бутилпиперидин-4-карбоксилата (6,65 г, 29,99 ммоль, 1,1 экв.) в диоксане (60 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (8,28 г, 81,78 ммоль, 11,38 мл, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub> (г.). Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 50:1 до 10:1) с получением *трет*-бутил-1-(3,6-дихлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (9,00 г, выход 98%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: масса/заряд=331; обнаруженное: масса/заряд=332 (M+H).

**Промежуточное соединение 126. *трет*-Бутил-1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



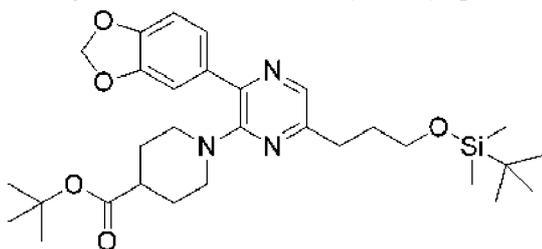
[0426] К раствору *трет*-бутил-1-(3,6-дихлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 125) (4,00 г, 12,04 ммоль, 1,0 экв.) и бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илбороновой кислоты (1,95 г, 12,04 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (50 мл) при к. т. добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,77 г, 36,12 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,39 г, 1,20 ммоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью N<sub>2</sub> (г.), а затем реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub> (г.). Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 5:1) с получением *трет*-бутил-1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (4,00 г, выход 75%) в виде желтого твердого вещества. LCMS, рассчитанное для C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: масса/заряд=417; обнаруженное: масса/заряд=418 (M+H).

**Промежуточное соединение 127. *трет*-Бутил-(*E*)-1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0427] К раствору *трет*-бутил-1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-хлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 126) (8,00 г, 19,14 ммоль, 1,0 экв.) и (*E*)-*трет*-бутилдиметил((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)аллил)окси)силана (6,85 г, 22,97 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (80 мл) и H<sub>2</sub>O (8 мл) при к. т. добавляли хлор[(ди(1-адамантил)-*N*-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) (cataCXium A-Pd-G2) (640 мг, 957 мкмоль, 0,05 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18,71 г, 57,43 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью N<sub>2</sub> (г.), а затем реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 1 ч. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.). Смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×100 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 50:1 до 10:1) с получением *трет*-бутил-(*E*)-1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (9,00 г, выход 84%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (s, 1 H), 7,62 (m, H), 7,49 (m, H), 7,43 (d, *J*=1,6, H), 6,90 (m, 1 H), 6,53 (d, *J*=12,6, 1 H), 6,01 (s, 2 H), 4,44 (dd, *J*=2,0, 4,4, 2 H), 3,68 (m, 2 H), 2,79 (m, 2 H), 2,33 (m, 1 H), 1,86 (m, 2 H), 1,77-1,68 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H), 0,98 (s, 9 H), 0,14 (s, 6 H); LCMS расщ. для C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si: масса/заряд=553; найденное значение: масса/заряд =554 (M+H).

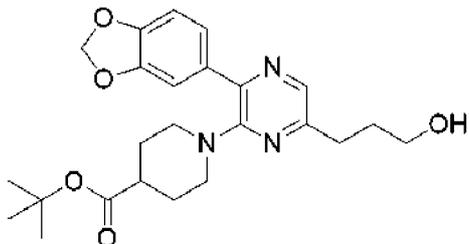
**Промежуточное соединение 128.** *трет*-Бутил-1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат



[0428] К раствору *трет*-бутил-(*E*)-1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 127) (9,00 г, 16,25 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) добавляли 10% Pd/C (5,00 г). Полученную суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью H<sub>2</sub> (г.), а затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч в атмосфере H<sub>2</sub> (г.) (15 фунт/кв. дюйм). Реакционную смесь затем дегазировали под вакуумом и продували с помощью N<sub>2</sub> (г.), фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали

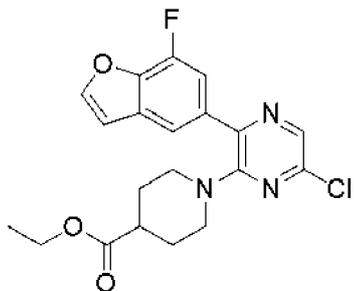
хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 50:1 до 10:1) с получением *трет*-бутил-1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (7,00 г, выход 66%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si: масса/заряд=555; обнаруженное: масса/заряд=556 (M+H).

**Промежуточное соединение 129. *трет*-Бутил-1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-гидроксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0429] К раствору *трет*-бутил-1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 128) (14 г, 25,19 ммоль, 1,0 экв.) в THF (100 мл) при 0°C добавляли TBAF (1 M, 37,78 мл, 1,5 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 мл), а затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2×100 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 5:1) с получением *трет*-бутил-1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-гидроксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (8 г, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (s, 1 H), 7,45 (d, *J*=8,4, 1 H), 7,40 (d, *J*=1,6, 1 H), 6,89 (d, *J*=8,4, 1 H), 6,01 (s, 2 H), 3,75 (t, *J*=6,0, 2 H), 3,62 (m, 2 H), 2,86 (t, *J*=6,8, 2 H), 2,73 (m, 2 H), 2,31 (m, 1 H), 2,01 (m, 2 H), 1,86 (m, 2 H), 1,69 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H); LCMS рассч. для C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: масса/заряд=441; найденное значение: масса/заряд =442 (M+H).

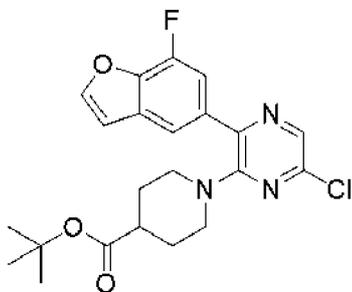
**Промежуточное соединение 130. Этил-1-(6-хлор-3-(7-фторбензофуран-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0430] К раствору этил-1-(3,6-дихлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 111) (200 мг, 658 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-(7-фторбензофуран-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (промежуточное соединение 41) (173 мг, 657

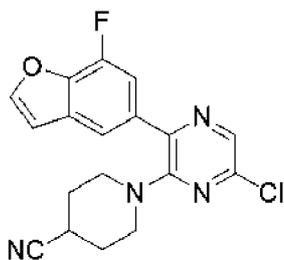
мкмоль, 1,0 экв.) в DME (4 мл) и H<sub>2</sub>O (0,8 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (60 мг, 65 мкмоль, 0,1 экв.), PPh<sub>3</sub> (35 мг, 131 мкмоль, 0,2 экв.) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (139 мг, 1,32 ммоль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 5:1) с получением этил-1-(6-хлор-3-(7-фторбензофуран-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг, выход 90%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 6,81 (m, 1 H), 4,07 (q, J=7,2, 2 H), 3,60 (m, 2 H), 2,74 (t, J=11,2, 2 H), 2,32 (m, 1 H), 1,82 (m, 2 H), 1,67 (m, 2 H), 1,19 (t, J=7,2, 3 H).

**Промежуточное соединение 131. трет-Бутил-1-(6-хлор-3-(7-фторбензофуран-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



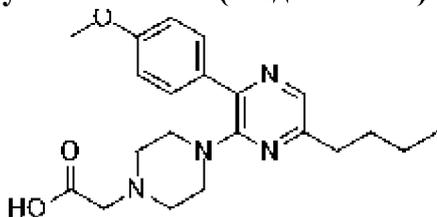
[0431] К раствору *трет*-бутил-1-(3,6-дихлорпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 125) (1,00 г, 3,01 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(7-фторбензофуран-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (промежуточное соединение 41) (788 мг, 3,01 ммоль, 1,0 экв.) в DME (20 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (275 мг, 301 мкмоль, 0,1 экв.), PPh<sub>3</sub> (157 мг, 602 мкмоль, 0,2 экв.) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 M, 6,02 мл, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в H<sub>2</sub>O (60 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 19:1) с получением *трет*-бутил-1-(6-хлор-3-(7-фторбензофуран-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (850 мг, выход 65%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,66 (m, 1 H), 7,02 (d, J=15,6, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 3,59 (m, 2 H), 2,74 (m, 2 H), 2,29 (m, 1 H), 1,75 (m, 2 H), 1,58 (m, 2 H), 1,36 (s, 9 H).

**Промежуточное соединение 132. 1-(6-Хлор-3-(7-фторбензофуран-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил**

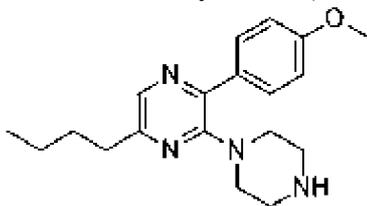


[0432] К смеси 1-(3,6-дихлорпирозин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (1,00 г, 3,89 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(7-фторбензофуран-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (промежуточное соединение 41) (1,02 г, 3,89 ммоль, 1,0 экв.) в DME (10 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (356 мг, 389 мкмоль, 0,1 экв.), PPh<sub>3</sub> (204 мг, 778 мкмоль, 0,2 экв.) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (824 мг, 7,78 ммоль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., выливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 5:1) с получением 1-(6-хлор-3-(7-фторбензофуран-5-ил)пирозин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (700 мг) в виде желтого твердого вещества. LCMS, рассчитанное для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClFN<sub>4</sub>O: масса/заряд=356; обнаруженное: масса/заряд=357 (M+H).

**ПРИМЕР 1. 2-(4-(6-Бутил-3-(4-метоксифенил)пирозин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусная кислота (соединение 1)**



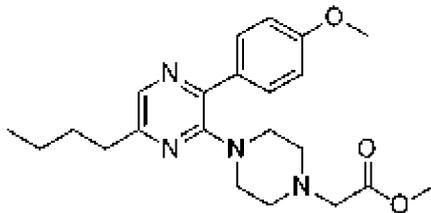
**Стадия 1. 5-Бутил-2-(4-метоксифенил)-3-(пиперазин-1-ил)пирозин**



[0433] К смеси 5-бутил-3-хлор-2-(4-метоксифенил)пирозина (промежуточное соединение 7) (200 мг, 722 мкмоль, 1,0 экв.) в NMP (2 мл) при к. т. добавляли пиперазин (2,24 г, 26,02 ммоль, 36 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 5 ч. Смесь охлаждали до к. т., а затем разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали с помощью безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 5-бутил-2-(4-метоксифенил)-3-пиперазин-1-илпирозина (250 мг, неочищенный) в виде желтой жидкости, которую

применяли без дополнительной очистки. LCMS, рассчитанное для  $C_{19}H_{26}N_4O$ : масса/заряд=326; обнаруженное: масса/заряд=327 (M+H).

**Стадия 2. Метил-2-(4-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)пиперазин-1-ил)ацетат**

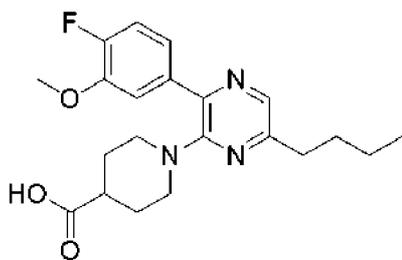


[0434] К смеси 5-бутил-2-(4-метоксифенил)-3-пиперазин-1-илпиазина (230 мг, 704 мкмоль, 1,0 экв.) и метил-2-хлорацетата (765 мг, 7,05 ммоль, 10,0 экв.) в  $CH_3CN$  (10 мл) при к. т. добавляли  $Na_2CO_3$  (194 мг, 1,83 ммоль, 2,6 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $60^\circ C$  и перемешивали в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к. т., а затем разбавляли с помощью  $H_2O$  (50 мл) и экстрагировали с помощью  $EtOAc$  ( $2 \times 50$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали с помощью безводного  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением метил-2-(4-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)пиперазин-1-ил)ацетата (250 мг, неочищенный) в виде желтой маслянистой жидкости, которую применяли без дополнительной очистки. LCMS, рассчитанное для  $C_{22}H_{30}N_4O_3$ : масса/заряд=398; обнаруженное: масса/заряд=399 (M+H).

**Стадия 3. 2-(4-(6-Бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусная кислота (соединение 1)**

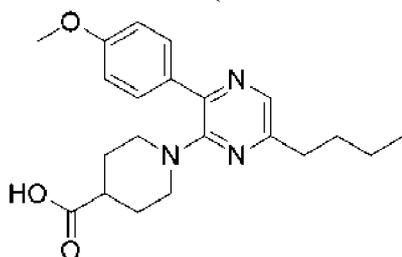
[0435] К смеси метил-2-(4-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)пиперазин-1-ил)ацетата (200 мг, 502 мкмоль, 1,0 экв.) в  $MeOH$  (4 мл) при к. т. добавляли водный  $NaOH$  (4 M, 1,25 мл, 10,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $50^\circ C$  и перемешивали в течение 3 ч. Смесь затем охлаждали до к. т., фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18  $100 \times 30$  мм x 10 мкм; подвижная фаза: [ $H_2O$  (10 mM  $NH_4HCO_3$ )- $ACN$ ]; В%: 15% - 45%, время анализа 8 мин) с получением 2-(4-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты (105 мг, выход 52%, чистота 100% согласно LC/MS) в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,06 (s, 1 H), 7,83 (d,  $J=8,8$ , 2 H), 7,06 (d,  $J=8,8$ , 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,56 (s, 2 H), 3,42 (m, 4 H), 3,25 (m, 4 H), 2,77 (t,  $J=7,6$ , 2 H), 1,76 (m, 2 H), 1,42 (m, 2 H), 0,99 (t,  $J=7,6$ , 3 H); LCMS расщ. для  $C_{21}H_{28}N_4O_3$ : масса/заряд=384; найденное значение: масса/заряд=385 (M+H).

**ПРИМЕР 2. 1-(6-Бутил-3-(4-фтор-3-метоксифенил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 2)**

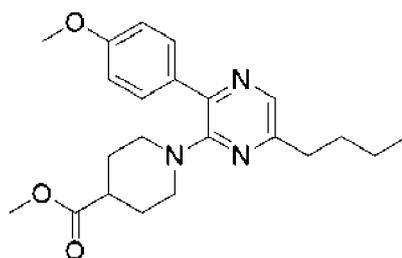


[0436] К смеси метил-1-(3-бром-6-бутилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 4) (20 мг, 56 мкмоль, 1,0 экв.) и (4-фтор-3-метоксифенил)бороновой кислоты (11 мг, 62 мкмоль, 1,1 экв.) в THF (1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,2 мл) при к. т. добавляли [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (7 мг, 11 мкмоль, 0,2 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 мг, 112 мкмоль, 2,0 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub> (г.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и добавляли MeOH (3 мл) с последующим добавлением водного NaOH (4 М, 374 мкл, 6,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100×30 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 25% - 55%, время анализа 10 мин) с получением 1-(6-бутил-3-(4-фтор-3-метоксифенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (52 мг, выход 49%, чистота 96% согласно LC/MS) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР(400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,96 (s, 1 H), 7,61 (dd, *J*=2,0, 8,4, 1 H), 7,43 (m, 1 H), 7,21 (dd, *J*=8,8, 11,2, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,62 (m, 2 H), 2,77 (m, 4 H), 2,44 (m, 1 H), 1,86 (m, 2 H), 1,72 (m, 4 H), 1,43 (m, 2 H), 0,99 (t, *J*=7,2, 3 H); LCMS расч. для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=387; найденное значение: масса/заряд=388 (M+H).

**ПРИМЕР 3. 1-(6-Бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 3)**



**Стадия 1. Метил-1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**

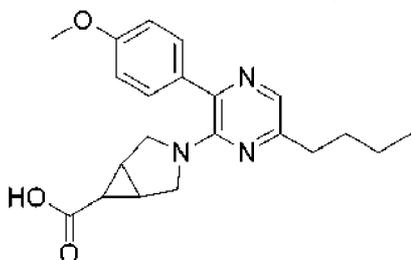


[0437] К смеси метил-1-(3-бром-6-бутилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 4) (0,2 г, 561 мкмоль, 1,0 экв.) и (4-метоксифенил)бороновой кислоты (102 мг, 674 мкмоль, 1,2 экв.) в THF (3 мл) и H<sub>2</sub>O (0,6 мл) при к. т. добавляли [2-(2-аминофенил)фенил]-хлорпалладий;бис(1-адамантил)-бутилфосфан (38 мг, 56 мкмоль, 0,1 экв.) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (238 мг, 1,12 ммоль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (20 мл), а затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 15:1 до 5:1) с получением метил-1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (130 мг, выход 60%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=383; обнаруженное: масса/заряд=384 (M+H).

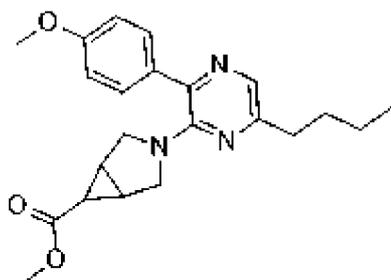
**Стадия 2. 1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 3)**

[0438] К раствору метил-1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (100 мг, 261 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) при к. т. добавляли водный NaOH (4 М, 391 мкл, 6,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления частиц и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge BEH C18, 100×30 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 20% - 50%, время анализа 8 мин) с получением 1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (36 мг, выход 36%, чистота 100% согласно LC/MS) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,89 (s, 1 H), 7,80 (d, J=8,8, 2 H), 7,05 (d, J=8,8, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,64 (d, J=8,8, 2 H), 2,71 (m, 4 H), 2,31 (m, 1 H), 1,80-1,71 (m, 6 H), 1,44 (m, 2 H), 1,00 (t, J=7,2, 3 H); LCMS расщ. для C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=369; найденное значение: масса/заряд=370 (M+H).

**ПРИМЕР 4. 3-(6-Бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота (соединение 4)**



**Стадия 1. Метил-3-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат**

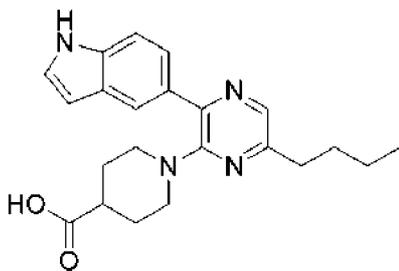


[0439] К смеси 5-бутил-3-хлор-2-(4-метоксифенил)пиразина (промежуточное соединение 7) (150 мг, 541 мкмоль, 1,0 экв.) и метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилата (114 мг, 812 мкмоль, 1,5 экв.) в THF (3 мл) при к. т. добавляли *t*-BuONa (182 мг, 1,90 ммоль, 3,5 экв.), Xantphos Pd G4 (46 мг, 54 мкмоль, 0,1 экв.) и Xantphos (31 мг, 54 мкмоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до температуры образования флегмы и перемешивали в течение 12 ч. Затем смесь охлаждали до к. т., выливали в H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (60 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной TLC (PE:EtOAc=7:1) с получением метил-3-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилата (50 мг, выход 12%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии. LCMS, рассчитанное для C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=381; обнаруженное: масса/заряд=382 (M+H).

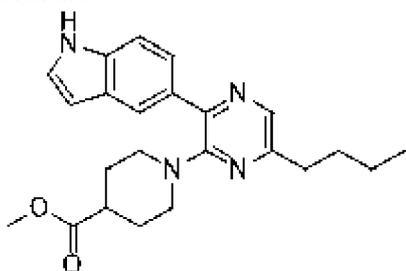
**Стадия 2. 3-(6-Бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота (соединение 4)**

[0440] К раствору метил-3-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилата (50 мг, 131 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (1 мл) при к. т. добавляли водный раствор NaOH (4 М, 196 мкл, 6,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100×30 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 5% - 50%, время анализа 8 мин) с получением 3-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты (34 мг, выход 70%, чистота 98% согласно LC/MS) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,78 (s, 1 H), 7,44 (d, *J*=8,4, 2 H), 7,04 (d, *J*=8,4, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,57 (d, *J*=10,8, 2 H), 3,23 (d, *J*=11,2, 2 H), 2,71 (t, *J*=8,0, 2 H), 2,00 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 1,42 (m, 3 H), 0,99 (t, *J*=7,6, 3 H). LCMS рассч. для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд= 367; найденное значение: масса/заряд=368 (M+H).

**ПРИМЕР 5. 1-(6-Бутил-3-(1*H*-индол-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 5)**



**Стадия 1. Метил-1-(6-бутил-3-(1*H*-индол-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



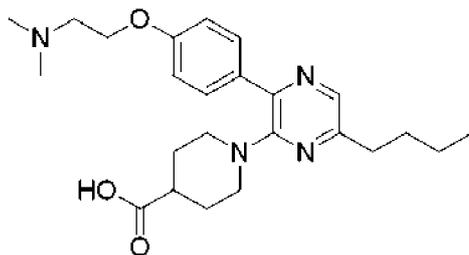
[0441] К смеси метил-1-(3-бром-6-бутилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 4) (0,1 г, 281 мкмоль, 1,0 экв.) и 1*H*-индол-5-илбороновой кислоты (90 мг, 505 мкмоль, 1,8 экв.) в THF (2 мл) и H<sub>2</sub>O (0,4 мл) при к. т. добавляли хлор[(ди(1-адамантил)-*N*-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) (19 мг, 28 мкмоль, 0,1 экв.) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (119 мг, 562 мкмоль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали с удалением твердых веществ и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-1-(6-бутил-3-(1*H*-индол-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата, который применяли непосредственно без дополнительной очистки. LCMS, рассчитанное для C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: масса/заряд=392; обнаруженное: масса/заряд=393 (M+H).

**Стадия 2. 1-(6-Бутил-3-(1*H*-индол-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 5)**

[0442] К раствору метил-1-(6-бутил-3-(1*H*-индол-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (120 мг, 306 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (1 мл) при к. т. добавляли водный NaOH (4 М, 459 мкл, 6,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали с удалением твердых веществ и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с удалением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 100×30 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 20% - 50%, время анализа 10 мин) с получением 1-(6-бутил-3-(1*H*-индол-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (44 мг, выход 37%, чистота 99% согласно LC/MS) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,98 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,56 (d, *J*=8,8, 1 H), 7,47 (d, *J*=8,8, 1 H), 7,28 (d, *J*=3,2, 1 H), 6,51 (d, *J*=3,2, 1 H), 3,65 (m, 2 H), 2,69 (m, 4 H), 2,35 (m, 1 H), 1,78-1,62 (m, 6 H), 1,43 (m, 2 H), 0,98 (t, *J*=7,2, 3 H); LCMS расщ. для C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: масса/заряд=378; найденное

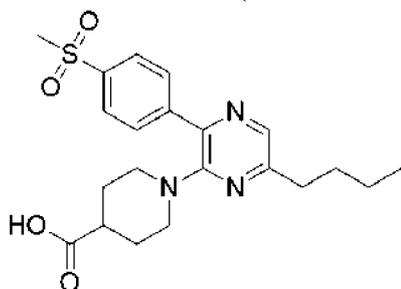
значение: масса/заряд=379 (M+H).

**ПРИМЕР 6. 1-(6-Бутил-3-(4-(2-(диметиламино)этоксифенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 6)**

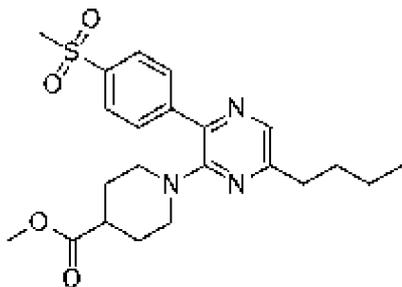


[0443] К смеси метил-1-(3-бром-6-бутилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 4) (100 мг, 280 мкмоль, 1,0 экв.) и *N, N*-диметил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)феноксифенокси]этанамин (82 мг, 280 мкмоль, 1,0 экв.) в THF (2,5 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (27 мг, 42 мкмоль, 0,15 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (77 мг, 561 мкмоль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., а затем добавляли MeOH (2 мл) с последующим добавлением водного раствора NaOH (4 М, 340 мкл, 6,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100×30 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 20% - 50%, время анализа 10 мин) с получением 1-(6-бутил-3-(4-(2-(диметиламино)этоксифенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (10 мг, выход 10%, чистота 91% согласно LC/MS) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,91 (s, 1 H), 7,83 (d, *J*=8,8, 2 H), 7,11 (d, *J*=8,8, 2 H), 4,33 (m, 2 H), 3,63 (d, *J*=12,8, 2 H), 3,31 (m, 2 H), 2,71 (m, 10 H), 2,28 (m, 1 H), 1,72 (m, 6 H), 1,42 (m, 2 H), 0,99 (t, *J*=7,2, 3 H); LCMS расч. для C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=426; найденное значение: масса/заряд=427 (M+H).

**ПРИМЕР 7. 1-(6-Бутил-3-(4-(метилсульфонил)фенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 7)**



**Стадия 1. Метил-1-(6-бутил-3-(4-(метилсульфонил)фенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**

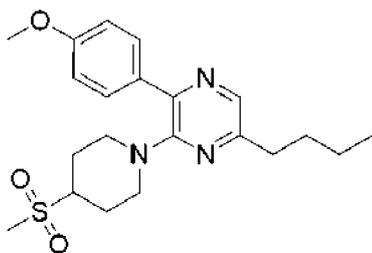


[0444] К смеси метил-1-(3-бром-6-бутилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 4) (0,1 г, 281 мкмоль, 1,0 экв.) и (4-метилсульфонилфенил)бороновой кислоты (101 мг, 505 мкмоль, 1,8 экв.) в THF (2 мл) и H<sub>2</sub>O (0,4 мл) при к. т. добавляли хлор[(ди(1-адамантил)-N-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) (19 мг, 28 мкмоль, 0,1 экв.) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (119 мг, 562 мкмоль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали с удалением твердых веществ и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-1-(6-бутил-3-(4-(метилсульфонил)фенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата, который применяли непосредственно без дополнительной очистки. LCMS, рассчитанное для C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: масса/заряд=431; обнаруженное: масса/заряд=432 (M+H).

**Стадия 2. 1-(6-Бутил-3-(4-(метилсульфонил)фенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 7)**

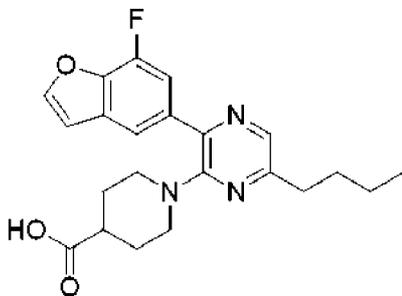
[0445] К раствору неочищенного метил-1-(6-бутил-3-(4-(метилсульфонил)фенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (120 мг, 278 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (1 мл) при к. т. добавляли водный раствор NaOH (4 M, 417 мкл, 6,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали с удалением твердых веществ и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с удалением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18, 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B%: 15% - 45%, время анализа 8 мин) с получением 1-(6-бутил-3-(4-(метилсульфонил)фенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (62 мг, выход 53%, чистота 99% согласно LC/MS) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,12 (d, J=7,6, 2 H), 8,04 (m, 3 H), 3,58 (m, 2 H), 3,16 (s, 3 H), 2,80-2,72 (m, 4 H), 2,30 (m, 1 H), 1,81-1,68 (m, 6 H), 1,41 (m, 2 H), 0,97 (t, J=7,2, 3 H); LCMS расщ. для C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: масса/заряд=417; найденное значение: масса/заряд=418 (M+H).

**ПРИМЕР 8. 5-Бутил-2-(4-метоксифенил)-3-(4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)пиразин (соединение 8)**

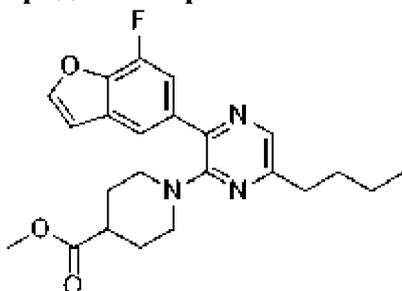


[0446] К смеси 5-бутил-3-хлор-2-(4-метоксифенил)пиразина (промежуточное соединение 7) (110 мг, 396 мкмоль, 1,0 экв.) и 4-метилсульфонилпиперидина (972 мг, 5,96 ммоль, 15,0 экв.) в NMP (5 мл) при к. т. добавляли DIEA (770 мг, 5,96 ммоль, 15,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 160°C и перемешивали в течение 4,5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100×30 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; V%: 35% - 85%, время анализа 10 мин) с получением 5-бутил-2-(4-метоксифенил)-3-(4-метилсульфонил-1-пиперидил)пиразина (36 мг, выход 41%, чистота 99% согласно LC/MS) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,96 (s, 1 H), 7,79 (d, J=8,8, 2 H), 7,05 (d, J=8,8, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,81 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 2,76 (m, 5 H), 2,05 (m, 2 H), 1,78 (m, 4 H), 1,42 (m, 2 H), 0,99 (t, J=7,6, 3 H); LCMS расщ. для C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: масса/заряд= 403; найденное значение: масса/заряд=404 (M+H).

**ПРИМЕР 9. 1-(6-Бутил-3-(7-фторбензофуран-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 9)**



**Стадия 1. Метил-1-(6-бутил-3-(7-фторбензофуран-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



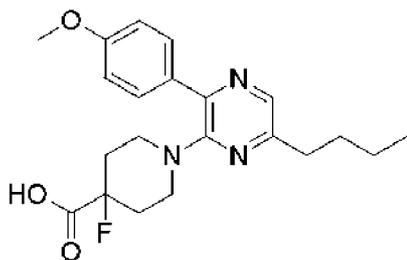
[0447] К смеси метил-1-(3-бром-6-бутилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 4) (100 мг, 281 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-(7-фторбензофуран-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (81 мг, 309 мкмоль, 1,1 экв.) в THF (2 мл) и H<sub>2</sub>O (0,4 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли хлор[(ди(1-адамантил)-N-бутилфосфин)-2-

(2-аминобифенил)]палладий(II) (19 мг, 28 мкмоль, 0,1 экв.) и  $K_3PO_4$  (119 мг, 561 мкмоль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $80^\circ C$  и перемешивали в течение 12 ч. Затем смесь охлаждали до к. т., а затем разделяли между  $H_2O$  (50 мл) и EtOAc (100 мл) и экстрагировали. Органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали с помощью безводного  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 10:1) с получением метил-1-(6-бутил-3-(7-фторбензофуран-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (120 мг) в виде желтого твердого вещества. LCMS, рассчитанное для  $C_{23}H_{26}FN_3O_3$ : масса/заряд=411; обнаруженное: масса/заряд=412 (M+H).

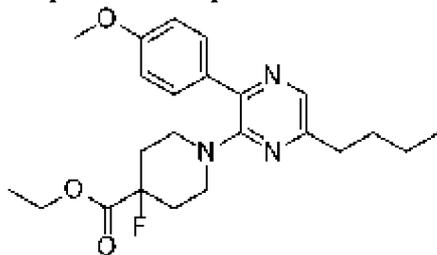
**Стадия 2. 1-(6-Бутил-3-(7-фторбензофуран-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 9)**

[0448] К раствору метил-1-(6-бутил-3-(7-фторбензофуран-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (110 мг, 267 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) при к. т. добавляли водный раствор NaOH (4 M, 400 мкл, 6,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $50^\circ C$  и перемешивали в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали до к. т., а затем очищали препаративной HPLC (колонка: Phenomenex C18  $80 \times 40$  мм x 3 мкм; подвижная фаза: [ $H_2O$  ( $NH_4HCO_3$ )-ACN]; B%: 20% - 50%, время анализа 8 мин) с получением 1-(6-бутил-3-(7-фторбензофуран-5-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (39 мг, выход 36%, чистота 99% согласно LC/MS) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,96 (m, 2 H), 7,90 (d, J=2,4, 1 H), 7,61 (dd, J=1,2, 12,0, 1 H), 7,04 (dd, J=2,4, 2,4, 1 H), 3,64 (m, 2 H), 2,77 (m, 4 H), 2,34 (m, 1 H), 1,73 (m, 6 H), 1,44 (m, 2 H), 1,00 (t, J=7,2, 3 H); LCMS расщ. для  $C_{22}H_{24}FN_3O_3$ : масса/заряд=397; найденное значение: масса/заряд=398 (M+H).

**ПРИМЕР 10. 1-(6-Бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)-4-фторпиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 10)**



**Стадия 1. Этил-1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)-4-фторпиперидин-4-карбоксилат**



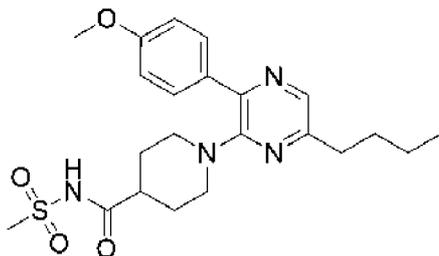
[0449] К смеси 5-бутил-3-хлор-2-(4-метоксифенил)пиразина (промежуточное

соединение 7) (100 мг, 361 мкмоль, 1,0 экв.) и этил-4-фторпиперидин-4-карбоксилата (764 мг, 3,61 ммоль, 10,0 экв., HCl-соль) в NMP (2 мл) при к. т. добавляли DIEA (1,40 г, 10,84 ммоль, 30 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 160°C и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., выливали в H<sub>2</sub>O (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×40 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 50:1 до 1:1) с получением этил-1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)-4-фторпиперидин-4-карбоксилата (30 мг, выход 19%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=415; обнаруженное: масса/заряд=416 (M+H).

**Стадия 2. 1-(6-Бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)-4-фторпиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 10)**

[0450] К раствору этил-1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)-4-фторпиперидин-4-карбоксилата (30 мг, 73 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) при к. т. добавляли водный раствор NaOH (4 M, 117 мкл, 6,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток очищали непосредственно с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge BEH C18, 100×30 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B%: 25% - 55%, время анализа 10 мин) с получением 1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)-4-фторпиперидин-4-карбоновой кислоты (11 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,92 (s, 1 H), 7,82 (d, J=8,8, 2 H), 7,05 (d, J=8,8, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,59 (d, J=11,2, 2 H), 2,97 (m, 2 H), 2,74 (t, J=7,6, 2 H), 2,20 (m, 2 H), 1,77 (m, 4 H), 1,44 (m, 2 H), 0,99 (t, J=7,6, 3 H); LCMS расщ. для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд= 387; найденное значение: масса/заряд=388 (M+H).

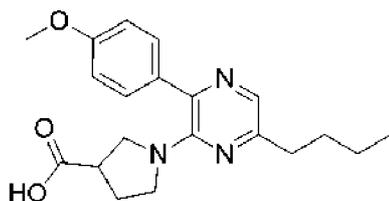
**ПРИМЕР 11. 1-(6-Бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)-N-(метилсульфонил)пиперидин-4-карбоксамид (соединение 11)**



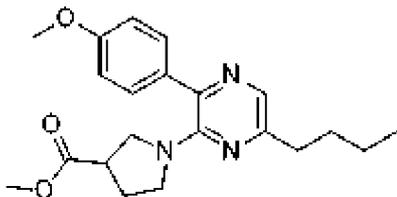
[0451] К смеси 1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (пример 3) (100 мг, 270 мкмоль, 1,0 экв.) и метансульфоамида (31 мг, 324 мкмоль, 1,2 экв.) в DCM (10 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли DMAP (99 мг, 812 мкмоль, 3,0 экв.) и EDCI (103 мг, 541 мкмоль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении для удаления DCM и остаток разбавляли с помощью CH<sub>3</sub>CN (3 мл)

и очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18, 100×30 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 20% - 50%, время анализа 8 мин) с получением 1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)-N-метилсульфонилпиперидин-4-карбоксамид (17 мг, выход 13%, чистота 96% согласно LC/MS) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,90 (s, 1 H), 7,75 (d, J=8,8, 2 H), 7,01 (d, J=8,8, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,67 (d, J=12,0, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 2,68 (m, 4 H), 2,35 (m, 1 H), 1,72 (m, 6 H), 1,39 (m, 2 H), 0,96 (t, J=7,2, 3 H); LCMS расщ. для C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: масса/заряд= 446; найденное значение: масса/заряд=447(M+H).

**ПРИМЕР 12. 1-(6-Бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота (соединение 12)**



**Стадия 1. Метил-1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилат**



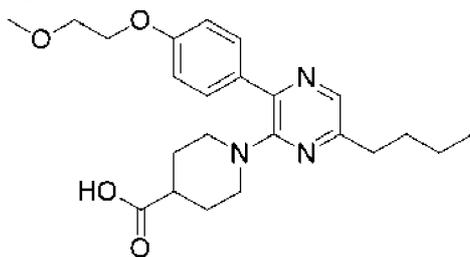
[0452] К смеси 5-бутил-3-хлор-2-(4-метоксифенил)пиазина (промежуточное соединение 7) (100 мг, 361 мкмоль, 1,0 экв.) и метилпирролидин-3-карбоксилата (1,80 г, 10,84 ммоль, 30,0 экв.) в NMP (3 мл) при к. т. добавляли DIEA (1,40 г, 10,84 ммоль, 1,89 мл, 30,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 160°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (100 мл), а затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилата (100 мг), который применяли без дополнительной очистки. LCMS, рассчитанное для C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=369; обнаруженное: масса/заряд=370 (M+H).

**Стадия 2. 1-(6-Бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота (соединение 12)**

[0453] К раствору метил-1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилата (80 мг, 216 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) при к. т. добавляли водный раствор NaOH (4 M, 325 мкл, 6,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали с удалением твердых веществ и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с удалением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной

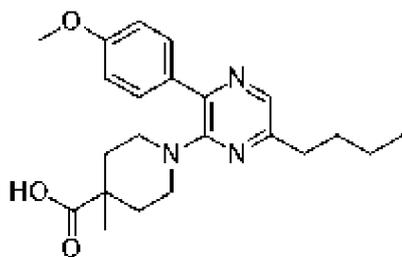
фазой (колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 мм x 3 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 15% - 45%, время анализа 10 мин) с получением 1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (56 мг, выход 65%, чистота 93% согласно LC/MS) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,72 (s, 1 H), 7,46 (d, *J*=8,8, 2 H), 6,99 (d, *J*=8,8, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,43 (m, 2 H), 3,24 (m, 2 H) 2,92 (m, 1 H), 2,69 (t, *J*=7,6, 2 H), 2,06 (m, 2 H), 1,76 (m, 2 H), 1,43 (m, 2 H), 0,98 (t, *J*=7,2, 3 H); LCMS расщ. для C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=355; найденное значение: масса/заряд=356 (M+H).

**ПРИМЕР 13. 1-(6-Бутил-3-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 13)**

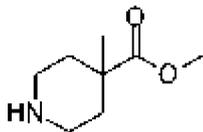


[0454] К смеси метил-1-(3-бром-6-бутилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 4) (100 мг, 280 мкмоль, 1,0 экв.) и [4-(2-метоксиэтокси)фенил]бороновой кислоты (55 мг, 280 мкмоль, 1,0 экв.) в THF (2,5 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли [1,1'-бис(ди-*tert*-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (27 мг, 42 мкмоль, 0,15 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (77 мг, 561 мкмоль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., а затем добавляли MeOH (2 мл) с последующим добавлением водного раствора NaOH (4 М, 350 мкл, 6,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., а затем концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge BEH C18, 100×30 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 25% - 55%, время анализа 10 мин) с получением 1-(6-бутил-3-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (22 мг, выход 21%, чистота 97% согласно LC/MS) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,92 (s, 1 H), 7,79 (d, *J*=7,6, 2 H), 7,06 (d, *J*=8,4, 2 H), 4,19 (m, 2 H), 3,79 (m, 2 H), 3,62 (m, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 2,75 (m, 4 H), 2,41 (m, 1 H), 1,83-1,70 (m, 6 H), 1,43 (m, 2 H), 0,99 (t, *J*=7,2, 3 H); LCMS расщ. для C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: масса/заряд=413; найденное значение: масса/заряд=414 (M+H).

**ПРИМЕР 14. 1-(6-Бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 14)**

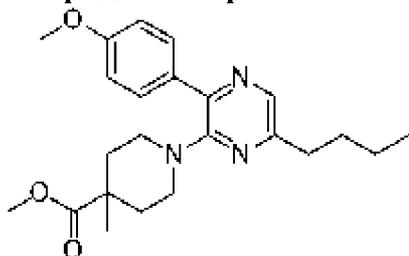


### Стадия 1. Метил-4-метилпиперидин-4-карбоксилат



[0455] Смесь 1-трет-бутил-4-метил-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (0,40 г, 1,55 ммоль, 1,0 экв.) в HCl/MeOH (4 М, 20 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (0,45 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,68 (s, 3 H), 3,22 (m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,19 (m, 2 H), 1,61 (m, 2 H), 1,19 (s, 3 H).

### Стадия 2. Метил-1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилат

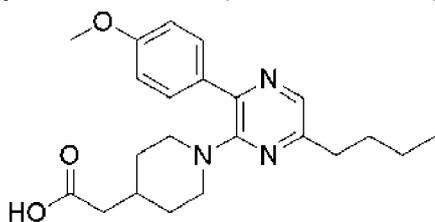
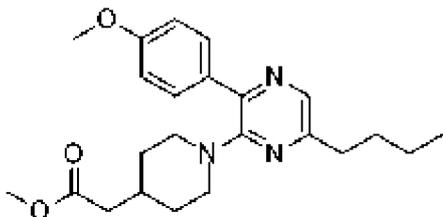


[0456] К смеси 5-бутил-3-хлор-2-(4-метоксифенил)пиазина (промежуточное соединение 7) (200 мг, 723 мкмоль, 1,0 экв.) и метил-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (168 мг, 867 мкмоль, 1,2 экв.) в THF (5 мл) при к. т. добавляли *t*-BuONa (139 мг, 1,45 ммоль, 2,0 экв.), RuPhos Pd G3 (60 мг, 72 мкмоль, 0,1 экв.) и RuPhos (34 мг, 72 мкмоль, 0,1 экв.). Полученную реакцию смесь нагревали до температуры образования флегмы и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 50:1 до 5:1) с получением метил-1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (70 мг, выход 20%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,91 (s, 1 H), 7,78 (d, *J*=8,8, 2 H), 7,04 (d, *J*=8,8, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,40 (m, 2 H), 2,86 (m, 2 H), 2,72 (t, *J*=7,6, 2 H), 2,04 (m, 3 H), 1,75 (m, 2 H), 1,45 (m, 4 H), 1,27 (m, 1 H), 1,20 (m, 3 H), 0,99 (t, *J*=7,4, 3 H).

### Стадия 3. 1-(6-Бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-

**карбоновая кислота (соединение 14)**

[0457] К раствору метил-1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (60 мг, 151 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) при к. т. добавляли водный раствор NaOH (4 М, 226 мкл, 6,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18, 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 25% - 50%, время анализа 8 мин) с получением 1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (38 мг, выход 58%, чистота 98% согласно LC/MS) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,90 (s, 1 H), 7,78 (d, J=8,8, 2 H), 7,04 (d, J=8,8, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,40 (m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 2,76 (t, J=7,6, 2 H), 2,02 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 1,43 (m, 4 H), 1,22 (s, 3 H), 0,99 (t, J=7,2, 3 H); LCMS расч. для C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=383; найденное значение: масса/заряд=384 (M+H).

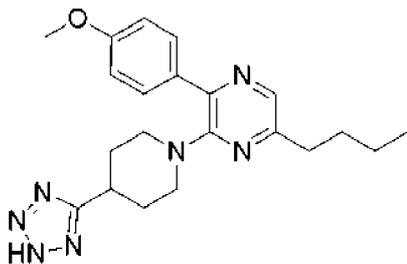
**ПРИМЕР 15. 2-(1-(6-Бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)уксусная кислота (соединение 15)****Стадия 1. Метил-2-(1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетат**

[0458] К раствору 5-бутил-3-хлор-2-(4-метоксифенил)пиразина (промежуточное соединение 7) (100 мг, 361 мкмоль, 1,0 экв.) в NMP (2 мл) при к. т. добавляли метил 2-(4-пиперидил)ацетат (284 мг, 1,81 ммоль, 5,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 160°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (100 мл), а затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-2-(1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетата (100 мг) в виде желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. LCMS, рассчитанное для C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=397; обнаруженное: масса/заряд=398 (M+H).

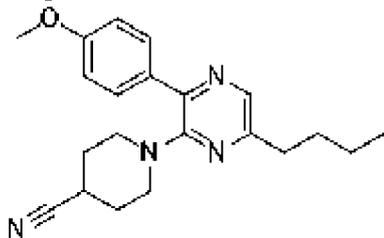
**Стадия 2. 2-(1-(6-Бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил)уксусная кислота (соединение 15)**

[0459] К раствору метил-2-(1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-ил)ацетата (80 мг, 201 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (1 мл) при к. т. добавляли водный раствор NaOH (4 М, 302 мкл, 6,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали с удалением твердых веществ и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с удалением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge ВЕН С18, 100×30 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 25% - 55%, время анализа 10 мин) с получением 2-(1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты (49 мг, выход 60%, чистота 98% согласно LC/MS) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,87 (s, 1 H), 7,77 (d, J=8,8, 2 H), 7,02 (d, J=8,8, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,64 (m, 2 H), 2,69 (m, 4 H), 2,11 (d, J=7,6, 2 H), 1,87 (m, 1 H), 1,79-1,66 (m, 4 H), 1,42 (m, 2 H), 1,26 (m, 2 H), 0,99 (t, J=7,6, 3 H); LCMS расч. для C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=383; найденное значение: масса/заряд=384 (M+H).

**ПРИМЕР 16. 3-(4-(2H-Тетразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-5-бутил-2-(4-метоксифенил)пиазин (соединение 16)**



**Стадия 1. 1-(6-Бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



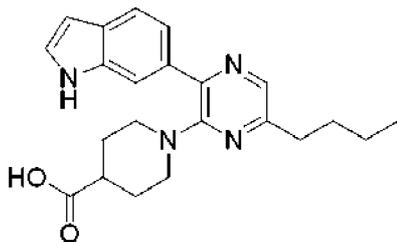
[0460] К смеси 5-бутил-3-хлор-2-(4-метоксифенил)пиазина (промежуточное соединение 7) (300 мг, 1,08 ммоль, 1,0 экв.), гидрохлорида пиперидин-4-карбонитрила (238 мг, 1,63 ммоль, 1,5 экв.) и *t*-BuONa (364 мг, 3,79 ммоль, 3,5 экв.) в THF (5 мл) при к. т. добавляли Xphos Pd G4 (93 мг, 108 мкмоль, 0,1 экв.) и Xantphos (62 мг, 108 мкмоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до температуры образования флегмы и перемешивали в течение 12 ч. Реакцию охлаждали до к. т., а затем выливали в H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 50:1 до 1:1) с получением 1-(6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (160 мг, выход 42%) в виде

желтого масла. LCMS, рассчитанное для  $C_{21}H_{26}N_4O$ : масса/заряд=350; обнаруженное: масса/заряд=351 (M+H).

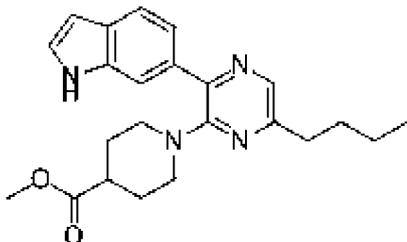
**Стадия 2. 3-(4-(2*H*-Тетразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-5-бутил-2-(4-метоксифенил)пиразин (соединение 16)**

[0461] К суспензии хлорида трибутилолова (278 мг, 856 мкмоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) при к. т. в герметизированной пробирке в атмосфере  $N_2$  (г.) добавляли  $NaN_3$  (55 мг, 856 мкмоль, 3,0 экв.). Суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью  $N_2$  (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Затем добавляли 1-[6-бутил-3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил]пиперидин-4-карбонитрил (100 мг, 285 мкмоль, 1,0 экв.) при к. т. в виде твердого вещества. Полученную смесь нагревали до  $115^\circ C$  и перемешивали в течение 48 ч в атмосфере  $N_2$  (г.). Реакционную смесь охлаждали до к. т., а затем гасили насыщенным водным раствором фторида калия (10 мл), а затем экстрагировали с помощью  $EtOAc$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Phenomenex C18  $80 \times 40$  мм x 3 мкм; подвижная фаза:  $[H_2O (NH_4HCO_3) - ACN]$ ; В%: 20% - 40%, время анализа 8 мин) с получением 3-(4-(2*H*-тетразол-5-ил)пиперидин-1-ил)-5-бутил-2-(4-метоксифенил)пиразина (20 мг, выход 17%, чистота 100% согласно LC/MS) в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,96 (s, 1 H), 7,82 (d,  $J=8,8$ , 2 H), 7,05 (d,  $J=8,8$ , 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,76 (d,  $J=13,2$ , 2 H), 3,22 (m, 2 H), 2,89 (m, 2 H), 2,75 (t,  $J=7,6$ , 2 H), 2,03 (m, 2 H), 1,88 (m, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,46 (m, 2 H), 0,99 (t,  $J=7,2$ , 3 H); LCMS расч. для  $C_{21}H_{27}N_7O$ : масса/заряд=393; найденное значение: масса/заряд=394 (M+H).

**ПРИМЕР 17. 1-(6-Бутил-3-(1*H*-индол-6-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 17)**



**Стадия 1. Метил-1-(6-бутил-3-(1*H*-индол-6-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



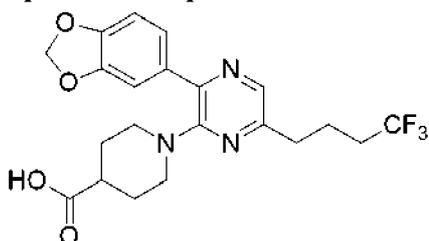
[0462] В смесь метил-1-(3-бром-6-бутилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 4) (70 мг, 196 мкмоль, 1,0 эквив.) и 1*H*-индол-6-илбороновой

кислоты (38 мг, 236 мкмоль, 1,2 эквив.) в THF (2 мл) и H<sub>2</sub>O (0,4 мл) при к. т. добавляли [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (19 мг, 28 мкмоль, 0,15 эквив.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (54 мг, 393 мкмоль, 2,0 эквив.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали с удалением твердых веществ и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-1-(6-бутил-3-(1*H*-индол-6-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата, который применяли непосредственно без дополнительной очистки. LCMS, рассчитанное для C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: масса/заряд=392; обнаруженное: масса/заряд=393 (M+H).

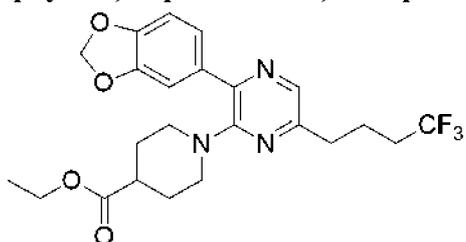
**Стадия 2. 1-(6-Бутил-3-(1*H*-индол-6-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 17)**

[0463] В раствор неочищенного метил-1-(6-бутил-3-(1*H*-индол-6-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (77 мг, 196 мкмоль, 1,0 эквив.) в MeOH (2 мл) при к. т. добавляли водный раствор NaOH (4 М, 294 мкл, 6,0 эквив.). Полученную реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали с удалением твердых веществ и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с удалением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18, 100×30 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 20% - 50%, время анализа 10 мин) с получением 1-(6-бутил-3-(1*H*-индол-6-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (46 мг, выход 62%, чистота 100% согласно LC/MS) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,91 (m, 2 H), 7,65 (d, *J*=8,0, 1 H), 7,48 (*J*=8,0, 1 H), 7,33 (d, *J*=3,2, 1 H), 6,50 (d, *J*=3,2, 1 H), 3,68 (m, 2 H), 2,74 (m, 4 H), 2,37 (m, 1 H), 1,81-1,64 (m, 6 H), 1,45 (m, 2 H) 1,00 (t, *J*=7,2, 3 H); LCMS расщ. для C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: масса/заряд=378; найденное значение: масса/заряд=379 (M+H).

**ПРИМЕР 18. 1-(3-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 108)**



**Стадия 1. Этил-1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



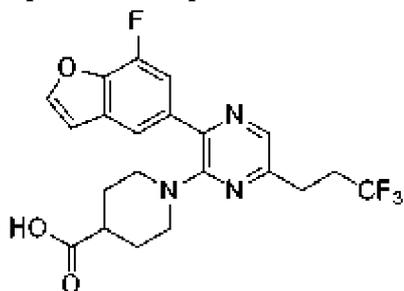
[0464] В смесь этил-1-(3-хлор-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-

карбоксилата (промежуточное соединение 12) (130 мг, 342 мкмоль, 1,0 экв.), бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илбороновой кислоты (57 мг, 342 мкмоль, 1,0 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (95 мг, 684 мкмоль, 2,0 экв.) в THF (2,0 мл) и H<sub>2</sub>O (0,4 мл) при к. т. добавляли [ди-*трет*-бутил(циклопентил)ферроцен]дихлорпалладий(II) (22 мг, 34 мкмоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь продували с помощью N<sub>2</sub> (г.) три раза и затем реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub> (г.). Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 5:1) с получением этил-1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (160 мг, выход 84%) в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ=7,93 (s, 1 H), 7,35 (d, *J*=8,0, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 6,92 (d, *J*=8,0, 1 H), 6,01 (s, 2 H), 4,12 (q, *J*=7,2, 2 H), 3,64 (m, 2H), 2,79 (m, 4 H), 2,46 (m, 1 H), 2,25 (m, 2 H), 2,02 (m, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 1,66 (m, 2 H), 1,24 (t, *J*=7,2, 3 H). LCMS расщ. для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: масса/заряд =465; найденное значение: масса/заряд=466 (M+H).

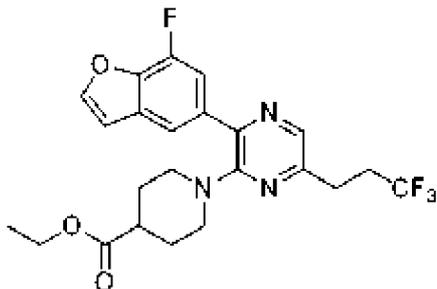
**Стадия 2. 1-(3-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 108)**

[0465] В раствор этил-1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (140 мг, 300 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли NaOH (2 M, 0,3 мл, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Смесь затем охлаждали до к. т., фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge BEH C18, 100×30 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B%: 20% - 50%, время анализа 8 мин) с получением 1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(4,4,4-трифторбутил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (62 мг, выход 45%, чистота 100% согласно LC/MS) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ=7,92 (s, 1 H), 7,37 (d, *J*=8,0, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 6,92 (d, *J*=8,0, 1 H), 6,01 (s, 2 H), 3,65 (m, 2 H), 2,77 (m, 4 H), 2,38 (m, 1 H), 2,26 (m, 2 H), 2,03 (m, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 1,67 (m, 2 H); LCMS расщ. для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: масса/заряд =437; найденное значение: масса/заряд=438 (M+H).

**ПРИМЕР 19. 1-(3-(7-Фторбензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 61)**



**Стадия 1. Этил-1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**

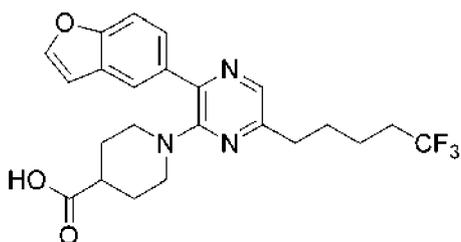


[0466] В раствор этил-1-(3-хлор-6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 35) (60 мг, 164 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-(7-фторбензофуран-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (промежуточное соединение 41) (56 мг, 213 мкмоль, 1,3 экв.) в THF (1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,2 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли [ди-*трет*-бутил(циклопентил)ферроцен]дихлорпалладий(II) (11 мг, 16 мкмоль, 0,1 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45 мг, 328 мкмоль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали через слой целита и растворители удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного этил-1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата, который применяли непосредственно без дополнительной очистки. LCMS, рассчитанное для C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=465; обнаруженное: масса/заряд=466 (M+H).

**Стадия 2. 1-(3-(7-Фторбензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 61)**

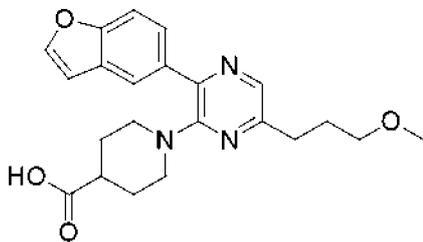
[0467] В раствор этил-1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата MeOH (1 мл) добавляли NaOH (4 M, 193 мкл, 6,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали с удалением любых частиц и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (колонка: Phenomenex C18, 75×30 мм x 3 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 15% - 65%, время анализа 8 мин) с получением 1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3,3,3-трифторпропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (36 мг, выход 62%, чистота 99% согласно LC/MS) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,05 (s, 1 H), 7,97 (d, J=1,2, 1 H), 7,91 (d, J=2,4, 1 H), 7,62 (dd, J=1,2, 11,2, 1 H), 7,03 (t, J=2,4, 1 H), 3,66 (m, 2 H), 3,02 (m, 2 H), 2,84-2,68 (m, 4 H), 2,39 (m, 1 H), 1,84 (m, 2 H), 1,69 (m, 2 H); LCMS расч. для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=437; найденное значение: масса/заряд=438 (M+H).

**ПРИМЕР 20. 1-(3-(Бензофуран-5-ил)-6-(5,5,5-трифторпентил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 130)**

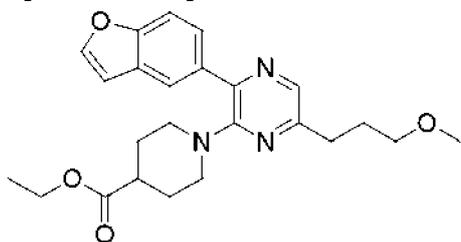


[0468] В раствор этил-1-(3-хлор-6-(5,5,5-трифторпентил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 52) (150 мг, 380 мкмоль, 1,0 экв.) и бензофуран-5-илбороновой кислоты (92 мг, 571 мкмоль, 1,5 экв.) в THF (2 мл) и H<sub>2</sub>O (0,4 мл) при к. т. добавляли [ди-*трет*-бутил(циклопентил)ферроцен]дихлорпалладий(II) (24 мг, 38 мкмоль, 0,1 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (105 мг, 761 мкмоль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в MeOH (2 мл) при к. т. и затем добавляли NaOH (4 М, 500 мкл, 6,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Phenomenex C18, 80×40 мм x 3 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B%: 25% - 45%, время анализа 8 мин) с получением 1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(5,5,5-трифторпентил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (100 мг, выход 68%, чистота 99% согласно LC/MS) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,08 (d, J=1,6, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,80 (m, 2 H), 7,61 (d, J=8,8, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 3,63 (m, 2 H), 2,77 (m, 4 H), 2,41 (m, 1 H), 2,24 (m, 2 H), 1,84 (m, 4 H), 1,67 (m, 4 H); LCMS расщ. для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=447; найденное значение: масса/заряд=448 (M+H).

**ПРИМЕР 21. 1-(3-(Бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 172)**



**Стадия 1. Этил-1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**

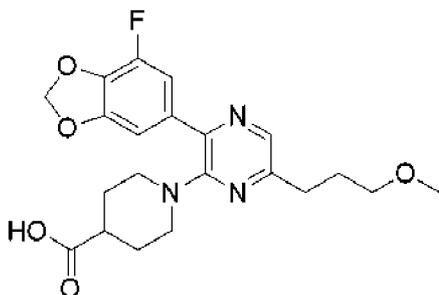


[0469] В раствор этил-1-(3-хлор-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 93) (110 мг, 280 мкмоль, 1,0 экв.) в THF (2,0 мл) и H<sub>2</sub>O (0,2 мл) при к. т. добавляли бензофуран-5-илбороновую кислоту (46 мг, 280 мкмоль, 1,0 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (78 мг, 560 мкмоль, 2,0 экв.). Смесь дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью N<sub>2</sub> (г.). Затем добавляли [ди-*трет*-бутил(циклопентил)ферроцен]дихлорпалладий(II) (18 мг, 28 мкмоль, 0,1 экв.) и полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч в атмосфере N<sub>2</sub> (г.). Смесь затем охлаждали до к. т., разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 3:1) с получением этил-1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (90 мг, выход 70%) в виде коричневого масла. LCMS, рассчитанное для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: масса/заряд=423; обнаруженное: масса/заряд=424 (M+H).

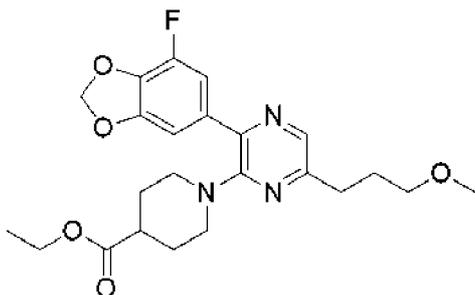
**Стадия 2. 1-(3-(Бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 172)**

[0470] В раствор этил-1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (85 мг, 200 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (1,0 мл) добавляли NaOH (2 M, 0,2 мл, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь затем охлаждали до к. т., фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge BEH C18, 100×30 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B%: 30% - 60%, время анализа 8 мин) с получением 1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (49 мг, выход 62%, чистота 99% согласно LC/MS) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 (d, J=1,6, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,87 (dd, J=2,0, 8,4, 1 H), 7,66 (d, J=2,0, 1 H), 7,56 (d, J=8,4, 1 H), 6,83 (d, J=1,6, 1 H), 3,66 (m, 2 H), 3,48 (t, J=6,4, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 2,78 (m, 4 H), 2,46 (m, 1 H), 2,07 (m, 2 H), 1,86 (m, 2 H), 1,73 (m, 2 H); LCMS расщ. для C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: масса/заряд=395; найденное значение: масса/заряд=396 (M+H).

**ПРИМЕР 22. 1-(3-(7-Фторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 190)**



**Стадия 1. Этил-1-(3-(7-фторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



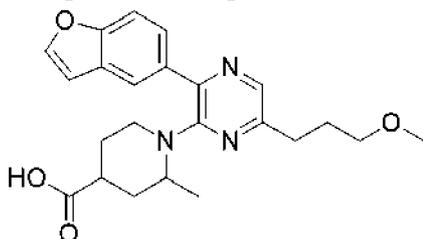
[0471] В раствор этил-1-(3-хлор-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 93) (270 мг, 789 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-(7-фторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (промежуточное соединение 88) (420 мг, 1,58 ммоль, 2,0 экв.) в THF (3 мл) и H<sub>2</sub>O (0,6 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (327 мг, 2,37 ммоль, 3,0 экв.) и [ди-*трет*-бутил(циклопентил)ферроцен]дихлорпалладий(II) (51 мг, 79 мкмоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 5:1) с получением этил-1-(3-(7-фторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (320 мг, выход 82%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (s, 1 H), 7,36 (d, *J*=6,8, 1 H), 7,29 (d, *J*=6,0, 1 H), 6,08 (s, 2 H), 4,16 (q, *J*=7,2, 2 H), 3,64 (m, 2 H), 3,47 (t, *J*=6,4, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 2,80 (m, 4 H), 2,48 (m, 1 H), 2,04 (m, 2 H), 1,91 (m, 2 H), 1,78 (m, 2 H), 1,30 (t, *J*=7,2, 3 H); LCMS расч. для C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: масса/заряд=445; найденное значение: масса/заряд=446 (M+H).

**Стадия 2. 1-(3-(7-Фторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 190)**

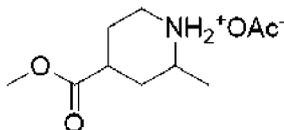
[0472] В раствор этил-1-(3-(7-фторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (290 мг, 651 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (4 мл) при к. т. добавляли NaOH (4 M, 976 мкл, 6,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Welch Xtimate C18, 250×100 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B%: 5% - 40%, время анализа 20 мин) с получением 1-(3-(7-фторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (64 мг, выход 21%, чистота 98% согласно LC/MS) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,94 (s, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 6,11 (s, 2 H), 3,65 (m, 2 H), 3,48 (t, *J*=6,4, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 2,80 (m, 4 H), 2,49 (m, 1 H), 2,04 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,73 (m, 2 H); LCMS расч. для

$C_{21}H_{24}FN_3O_5$ : масса/заряд=417; найденное значение: масса/заряд=418 (M+H).

**ПРИМЕР 23. 1-(3-(Бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 180)**

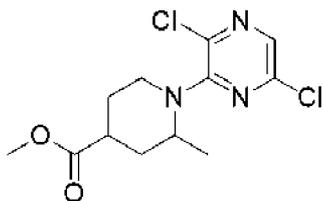


**Стадия 1. 4-(Метоксикарбонил)-2-метилпиперидиния ацетат**



[0473] В раствор метил-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (2,00 г, 13,23 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (20 мл) в стальном реакторе баллонного типа при высоком давлении при к. т. в атмосфере  $N_2$  (г.) добавляли  $PtO_2$  (0,5 г, 2,20 ммоль, 0,17 экв.). Полученную суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью  $H_2$  (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере  $H_2$  (г.) (290 фунт/кв. дюйм) в течение 96 ч. Реакционную смесь затем дегазировали под вакуумом и продували с помощью  $N_2$  (г.), фильтровали через слой целита с удалением катализатора и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 4-(метоксикарбонил)-2-метилпиперидиния ацетата (3,3 г, неочищенный) в виде коричневой жидкости.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,70 (s, 3 H), 3,42 (m, 1 H), 3,02 (m, 1 H), 2,82 (m, 1 H), 2,52 (m, 1 H), 2,10 (m, 2 H), 1,83 (m, 1 H), 1,67 (m, 1 H), 1,35 (d,  $J=6,4$ , 3 H).

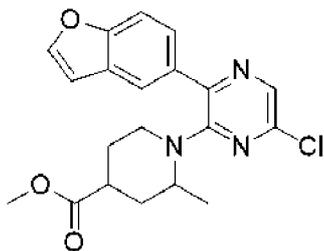
**Стадия 2. Метил-1-(3,6-дихлорпиазин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат**



[0474] В раствор 2,3,5-трихлорпиазина (1,7 г, 9,27 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(метоксикарбонил)-2-метилпиперидиния ацетата (2,91 г, 18,54 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (40 мл) при к. т. в атмосфере  $N_2$  (г.) добавляли  $Et_3N$  (9,38 г, 92,68 ммоль, 10,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $100^\circ C$  и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в  $H_2O$  (80 мл) и экстрагировали с помощью  $EtOAc$  ( $3 \times 80$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (120 мл), высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 50:1 до 7:1) с получением метил-1-(3,6-дихлорпиазин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (750 мг) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для  $C_{12}H_{15}Cl_2N_3O_2$ :

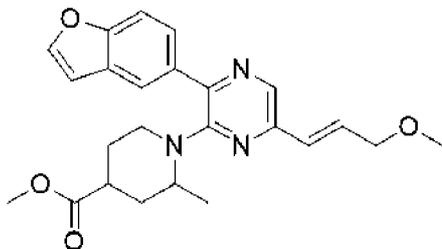
масса/заряд=303; обнаруженное: масса/заряд=304 (M+H).

**Стадия 3. Метил-1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-хлорпиазин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат**



[0475] В раствор метил-1-(3,6-дихлорпиазин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (350 мг, 1,15 ммоль, 1,0 экв.) и бензофуран-5-илбороновой кислоты (186 мг, 1,15 ммоль, 1,0 экв.) в DME (14 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (105 мг, 115 мкмоль, 0,1 экв.), PPh<sub>3</sub> (60 мг, 230 мкмоль, 0,2 экв.) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 М, 2,30 мл, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 50:1 до 7:1) с получением метил-1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-хлорпиазин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (460 мг) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=385; обнаруженное: масса/заряд=386 (M+H).

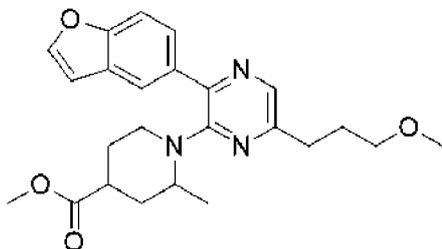
**Стадия 4. Метил-(E)-1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипроп-1-ен-1-ил)пиазин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат**



[0476] В раствор метил-1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-хлор-пиазин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (470 мг, 1,22 ммоль, 1,0 экв.) и 2-[(E)-3-метоксипроп-1-енил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (482 мг, 2,44 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (10 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли хлор[(ди(1-адамантил)-N-бутилфосфин)-2-(2-аминобифенил)]палладий(II) (cataCXium A-Pd-G2) (81 мг, 121 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,19 г, 3,65 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 50:1 до 9:1) с получением метил-(E)-1-(3-

(бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипроп-1-ен-1-ил)пиразин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (410 мг, выход 77%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для  $C_{24}H_{27}N_3O_4$ : масса/заряд=421; обнаруженное: масса/заряд=422 (M+H).

**Стадия 5. Метил-1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилат**

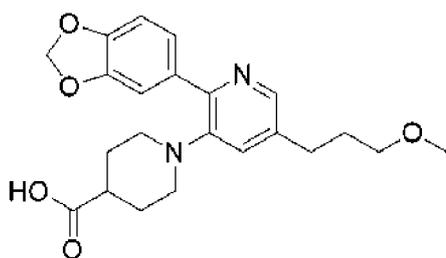


[0477] В раствор метил-(*E*)-1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипроп-1-ен-1-ил)пиразин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (50 мг, 118 мкмоль, 1,0 экв.) в EtOAc (9 мл) при к. т. добавляли 10% Pd/C (50 мг). Полученную суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью  $H_2$  (г.). Полученную реакцию смесь перемешивали при к. т. в атмосфере  $H_2$  (г.) (15 фунт/кв. дюйм) в течение 10 мин. Реакционную смесь затем дегазировали под вакуумом и продували с помощью  $N_2$  (г.), фильтровали через слой целита с удалением катализатора и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением метил-1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (50 мг) в виде зеленого масла. LCMS, рассчитанное для  $C_{24}H_{29}N_3O_4$ : масса/заряд=423; обнаруженное: масса/заряд=424 (M+H).

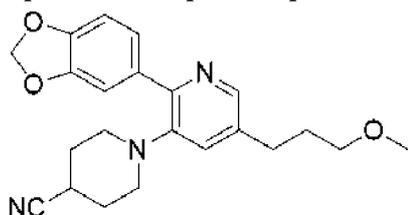
**Стадия 6. 1-(3-(Бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 180)**

[0478] В раствор метил-1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-карбоксилата (80 мг, 188 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) при к. т. добавляли NaOH (4 M, 280 мкл, 6,0 экв.). Полученную реакцию смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge BEH C18, 100×30 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [ $H_2O$  (10 mM  $NH_4HCO_3$ )-ACN]; B%: 15% - 55%, время анализа 8 мин) с получением 1-(3-(бензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)-2-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (40 мг, выход 51%, чистота 97% согласно LC/MS) в виде желтого твердого вещества. Материал представляет собой рацемическую смесь 1:1 цис- и транс-диастереомеров.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,22 (s, 0,5 H), 8,15 (s, 0,5 H), 8,03 (s, 0,5 H), 7,95 (m, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 7,75 (m, 0,5 H), 7,61 (m, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 3,53 (m, 3 H), 3,37 (s, 3 H) 3,08 (m, 1 H), 2,84 (m, 2 H), 2,61 (m, 1 H), 2,40 (m, 0,5 H), 2,06 (m, 2 H), 1,83-1,58 (m, 4 H), 1,44 (m, 0,5 H), 1,21 (d,  $J=6,0$ , 1,5 H), 1,03 (d,  $J=6,8$ , 1,5 H); LCMS расч. для  $C_{23}H_{27}N_3O_4$ : масса/заряд=409; найденное значение: масса/заряд=410 (M+H).

**ПРИМЕР 24. 1-(2-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 191)**



**Стадия 1. 1-(2-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрил**



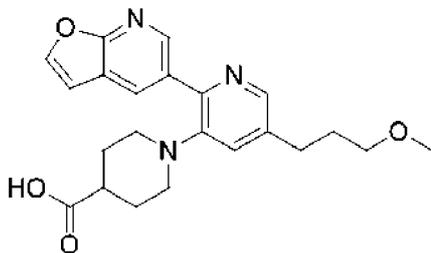
[0479] В раствор 3-(4-цианопиперидин-1-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-2-илтрифторметансульфоната (промежуточное соединение 110) (100 мг, 245 мкмоль, 1,0 экв.) и 1,3-бензодиоксол-5-илбороновой кислоты (81 мг, 491 мкмоль, 2,0 экв.) в EtOH (2 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (XPhos Pd G2) (19 мг, 26 мкмоль, 0,1 экв.) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (156 мг, 736 мкмоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., выливали в H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 5:1 до 0:1) с получением 1-(2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила (80 мг, выход 72%) в виде желтого твердого вещества. LCMS, рассчитанное для C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: масса/заряд=379; обнаруженное: масса/заряд=380 (M+H).

**Стадия 2. 1-(2-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 191)**

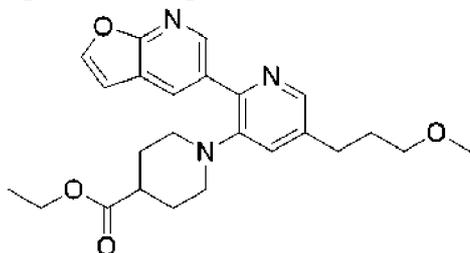
[0480] 1-(2-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрил (60 мг, 158 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в HCl (6 н., 3,00 мл) и полученную реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и объединяли с другой партией неочищенного продукта (масштаб 20 мг). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Phenomenex Luna C18, 200×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (0,1% FA)-ACN]; В%: 20% - 50%, время анализа 8 мин) с получением 1-(2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (23 мг, выход 27%, чистота 97% согласно LC/MS) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,05 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,36 (m, 2 H), 6,98 (d, *J*=8,0, 1 H), 6,04 (s, 2 H), 3,46 (t, *J*=6, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,33 (m, 2 H), 2,78

(m, 2 H), 2,67 (m, 2 H), 2,41 (m, 1 H), 1,94 (m, 4 H), 1,72 (m, 2 H); LCMS расщ. для  $C_{22}H_{26}N_2O_5$ : масса/заряд=398; найденное значение: масса/заряд=399 (M+H).

**ПРИМЕР 25. 1-(2-(Фуоро[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 170)**



**Стадия 1. Этил-1-(2-(фуоро[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



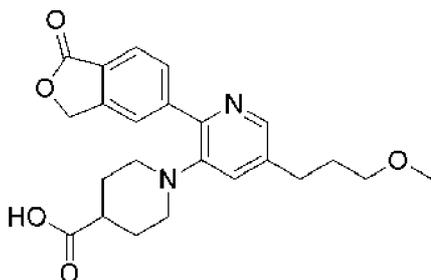
[0481] В раствор этил-1-(2-бром-5-(3-метоксипропил)-3-пиридил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 123) (50 мг, 129 мкмоль, 1,0 экв.) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фуоро[2,3-*b*]пиридина (промежуточное соединение 104) (63 мг, 259 мкмоль, 2,0 экв.) в THF (2 мл) и H<sub>2</sub>O (0,4 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли [ди-*трет*-бутил(циклопентил)ферроцен]дихлорпалладий(II) (16 мг, 25 мкмоль, 0,2 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35 мг, 259 мкмоль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 1:1) с получением этил-1-(2-(фуоро[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (28 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества. LCMS, рассчитанное для  $C_{24}H_{29}N_3O_4$ : масса/заряд=423; обнаруженное: масса/заряд=424 (M+H).

**Стадия 2. 1-(2-(Фуоро[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 170)**

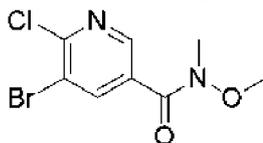
[0482] В раствор этил-1-(2-(фуоро[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (30 мг, 70 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) при к. т. добавляли NaOH (4 M, 0,1 мл, 6,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge

ВЕН С18, 100×30 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 10% - 50%, время анализа 8 мин) с получением 1-(2-(фууро[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (10 мг, выход 36%, чистота 100% согласно LC/MS) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,71 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,95 (d, *J*=2,4, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,04 (d, *J*=2,4, 1 H), 3,46 (t, *J*=6,4, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,13 (m, 2 H), 3,27 (t, *J*=8,0, 2 H), 2,64 (m, 2 H), 2,14 (m, 1 H), 1,95 (m, 2 H), 1,82 (m, 2 H), 1,65 (m, 2 H); LCMS рассч. для C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: масса/заряд=395; найденное значение: масса/заряд=396 (M+H).

**ПРИМЕР 26. 1-(5-(3-Метоксипропил)-2-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 231)**

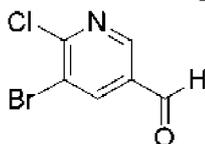


**Стадия 1. 5-Бром-6-хлор-N-метокси-N-метилникотинамид**



[0483] К перемешиваемому раствору 5-бром-6-хлорникотиновой кислоты (5,0 г, 21,28 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (25 мл) при 0°С в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) последовательно добавляли гидрохлорид *O*, *N*-диметилгидроксиламина (3,2 г, 31,92 ммоль, 1,5 экв.), Et<sub>3</sub>N (8,6 г, 85,14 ммоль, 4 экв.), EDC·HCl (8,16 г, 42,57 ммоль, 2 экв.) и затем НОВТ (288 мг, 2,13 ммоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили холодной водой (100 мл) и затем экстрагировали с помощью этилацетата (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 5:1) с получением 5-бром-6-хлор-N-метокси-N-метилникотинамида (4,7 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (d, *J*=2,0, 1 H), 8,30 (d, *J*=2,0, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H).

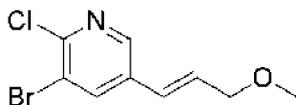
**Стадия 2. 5-Бром-6-хлорникотинальдегид**



[0484] Раствор 5-бром-6-хлор-N-метокси-N-метилникотинамида (промежуточное соединение 133) (4,7 г, 17,27 ммоль, 1,0 экв.) в THF (50 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) охлаждали до -78°С и затем добавляли по каплям DIBAL-H (1 М в толуоле, 26 мл, 25,91 ммоль, 1,5

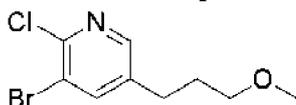
экв.) в течение 20 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором сегнетовой соли (20 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и затем нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Полученный раствор экстрагировали с помощью этилацетата ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 8:1) с получением 5-бром-6-хлорникотинальдегида (860 мг, 90%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,05 (s, 1 H), 8,79 (d,  $J=2,0$ , 1 H), 8,38 (d,  $J=2,0$ , 1 H).

### Стадия 3. (*E*)-3-Бром-2-хлор-5-(3-метоксипроп-1-ен-1-ил)пиридин



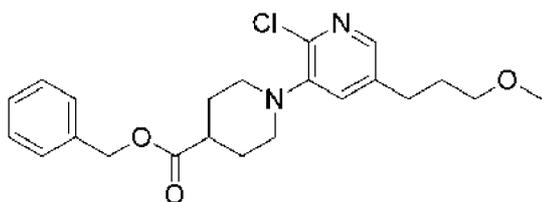
[0485] К перемешиваемому раствору 5-бром-6-хлорникотинальдегида (промежуточное соединение 134) (3,0 г, 13,75 ммоль, 1,0 экв.) в THF (30 мл) при к. т. в атмосфере  $\text{N}_2$  (г.) добавляли бромид (2-метоксиэтил)трифенилфосфония (8,23 г, 20,55 ммоль, 1,5 экв.) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,74 г, 34,26 ммоль, 2,5 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $70^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 100$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 8:1) с получением (*E*)-3-бром-2-хлор-5-(3-метоксипроп-1-ен-1-ил)пиридина (2,8 г, выход 77%) в виде белого твердого вещества. LCMS, рассчитанное для  $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrClNO}$ : масса/заряд=261; обнаруженное: масса/заряд=264 ( $\text{M}+2\text{H}$ ).

### Стадия 4. 3-Бром-2-хлор-5-(3-метоксипропил)пиридин



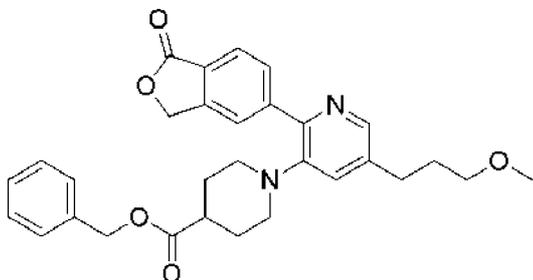
[0486] К перемешиваемому раствору (*E*)-3-бром-2-хлор-5-(3-метоксипроп-1-ен-1-ил)пиридина (2,7 г, 10,35 ммоль, 1,0 экв.) в 5:1 EtOH:THF (30 мл) добавляли  $\text{PtO}_2$  (380 мг, 1,55 ммоль, 0,15 экв.). Полученную суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью  $\text{H}_2$  (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере  $\text{H}_2$  (г.) (15 фунт/кв. дюйм) в течение 1 ч. Реакционную смесь затем дегазировали под вакуумом и продували с помощью  $\text{N}_2$  (г.) и затем фильтровали через слой целита с удалением катализатора. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением (3-бром-2-хлор-5-(3-метоксипропил)пиридина (1,5 г, выход 56%) в виде бесцветной жидкости.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,16 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 3,36 (m, 5 H), 2,68 (m, 2 H), 1,88 (m, 2 H).

**Стадия 5. Бензил-1-(2-хлор-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0487] К перемешиваемому раствору 3-бром-2-хлор-5-(3-метоксипропил)пиридина (110 мг, 420 мкмоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) при к. т. добавляли бензилпиперидин-4-карбоксилат (107 мг, 420 мкмоль, 1,0 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (409 мг, 1,25 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали и продували с помощью  $\text{N}_2$  (г.) в течение 10 мин и затем добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (16 мг, 17 мкмоль, 0,04 экв.) и 9,9-диметил-9*H*-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (Xantphos) (25 мг, 25 мкмоль, 0,06 экв.) соответственно. Полученную реакционную смесь снова продували с помощью  $\text{N}_2$  (г.) в течение 5 мин и затем реакционную смесь помещали на предварительно нагретую масляную баню при  $110^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 5:1) с получением бензил-1-(2-хлор-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (80 мг, выход 48%) в виде бесцветной жидкости. LCMS, рассчитанное для  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3$ : масса/заряд=402; обнаруженное: масса/заряд=403 (M+H).

**Стадия 6. Бензил-1-(5-(3-метоксипропил)-2-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



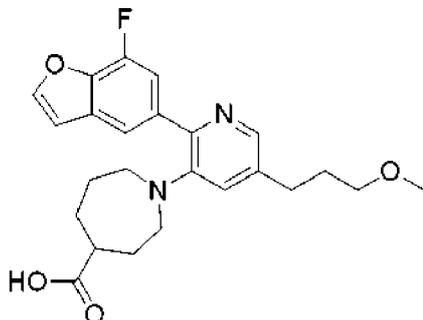
[0488] К перемешиваемому раствору бензил-1-(2-хлор-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (40 мг, 90 мкмоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,2 мл) при к. т. в атмосфере  $\text{N}_2$  (г.) добавляли 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изобензофуран-1(3*H*)-он (34 мг, 130 мкмоль, 1,3 экв.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (43 мг, 190 мкмоль, 2 экв.) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (5 мг, 6 мкмоль, 0,06 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до  $100^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 1:5) с получением бензил-1-(5-(3-метоксипропил)-2-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (35 мг, выход 61%) в виде бесцветной жидкости. LCMS, рассчитанное для  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ :

масса/заряд=500; обнаруженное: масса/заряд=501 (M+H).

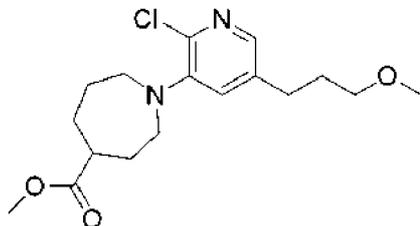
**Стадия 7. 1-(5-(3-Метоксипропил)-2-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 231)**

[0489] К перемешиваемому раствору бензил-1-(5-(3-метоксипропил)-2-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (35 мг, 70 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли 10% Pd(OH)<sub>2</sub> (10 мг, 70 мкмоль, 1,0 экв.). Полученную суспензию дегазировали и три раза продували с помощью H<sub>2</sub> (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере H<sub>2</sub> (г.) при 30 фунт/кв. дюйм в течение 2 ч. Затем смесь три раза продували с помощью N<sub>2</sub> (г.), а затем фильтровали через целит с удалением катализатора. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(5-(3-метоксипропил)-2-(1-оксо-1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (15 мг, выход 51%, чистота 95% согласно LC/MS) в виде грязно-белого клейкого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (m, 2 H), 8,17 (m, 1 H), 7,90 (d, J=8,0, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 3,35 (t, J=6,4, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,05 (m, 2 H), 2,64 (m, 4 H), 2,27 (m, 1 H), 1,84 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 1,56 (m, 2 H); LCMS расщ. для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: масса/заряд=410; найденное значение: масса/заряд=411 (M+H).

**ПРИМЕР 27. 1-(2-(7-Фторбензофуран-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)азепан-4-карбоновая кислота (соединение 245)**



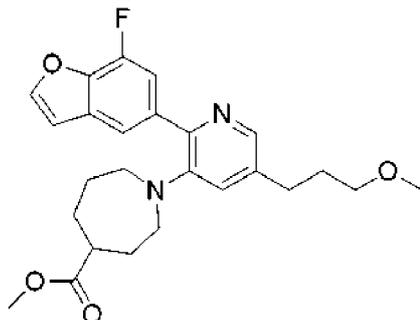
**Стадия 1. Метил-1-(2-хлор-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)азепан-4-карбоксилат**



[0490] К перемешиваемому раствору 3-бром-2-хлор-5-(3-метоксипропил)пиридина (см. стадии 1-4 в примере 26 для получения) (200 мг, 756 мкмоль, 1,0 экв.) в толуоле (2 мл), добавляли метилазепан-4-карбоксилат·HCl (190 мг, 983 мкмоль, 1,3 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (739 мг, 2,27 ммоль, 3 экв.). Полученную реакционную смесь продували с помощью N<sub>2</sub> (г.) в течение 10 мин. Затем добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (35 мг, 38 мкмоль, 0,05 экв.) и 9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (Xantphos) (44 мг, 76 мкмоль, 0,1 экв.) соответственно и

полученную реакционную смесь снова продували с помощью  $N_2$  (г.) в течение 5 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до  $110^\circ C$  и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 5:1) с получением метил-1-(2-хлор-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)азепан-4-карбоксилата (80 мг, выход 31%) в виде бесцветной жидкости. LCMS, рассчитанное для  $C_{17}H_{25}ClN_2O_3$ : масса/заряд=340; обнаруженное: масса/заряд=341 (M+H).

**Стадия 2. Метил-1-(2-(7-фторбензофуран-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)азепан-4-карбоксилат**



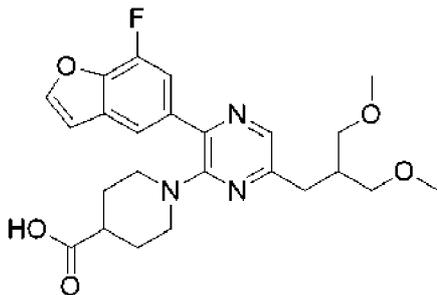
[0491] В раствор метил-1-(2-хлор-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)азепан-4-карбоксилата (55 мг, 161 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-(7-фторбензофуран-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (промежуточное соединение 41) (94 мг, 356 мкмоль, 2,2 экв.) в смеси 5:1 1,4-диоксан: $H_2O$  при к. т. добавляли  $K_2CO_3$  (45 мг, 323 мкмоль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь дегазировали с помощью Ar (г.) в течение 10 мин при к. т. Затем добавляли  $Pd(PPh_3)_4$  (11 мг, 10 мкмоль, 0,06 экв.) в реакционную смесь и ее снова дегазировали с помощью Ar (г.) в течение 10 мин. Полученную реакционную смесь нагревали до  $100^\circ C$  и перемешивали в атмосфере Ar (г.) в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., выливали в  $H_2O$  (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 20$  мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 5:1) с получением метил-1-(2-(7-фтор-1-бензофуран-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)азепан-4-карбоксилата (45 мг, выход 63%). LCMS, рассчитанное для  $C_{25}H_{29}FN_2O_4$ : масса/заряд=440; обнаруженное: масса/заряд=441 (M+H).

**Стадия 3. 1-(2-(7-Фторбензофуран-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)азепан-4-карбоновая кислота (соединение 245)**

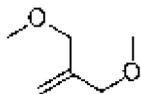
[0492] В раствор метил-1-(2-(7-фтор-1-бензофуран-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)азепан-4-карбоксилата (45 мг, 102 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли NaOH (2 н., 0,5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Реакционную смесь затем доводили до pH=5 с помощью 2 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1-(2-(7-фтор-1-бензофуран-5-ил)-5-(3-метоксипропил) пиридин-3-

ил)азепан-4-карбоновой кислоты (39 мг, выход 91%, чистота 97% согласно LC/MS) в виде белого клейкого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,01 (s, br, 1 H), 8,10 (d,  $J=13,5$ , 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,58 (d,  $J=12,8$ , 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 3,36 (t,  $J=6,4$ , 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,16 (m, 1 H), 2,99 (m, 3 H), 2,63 (t,  $J=7,6$ , 2 H), 2,41 (m, 1 H), 1,84 (m, 3 H), 1,78 (m, 1 H), 1,58 (m, 2 H), 1,23 (m, 2 H); LCMS расщ. для  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_4$ : масса/заряд=426; найденное значение: масса/заряд=427 (M+H).

**ПРИМЕР 28. 1-(3-(7-Фторбензофуран-5-ил)-6-(3-метокси-2-(метоксиметил)пропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 53)**

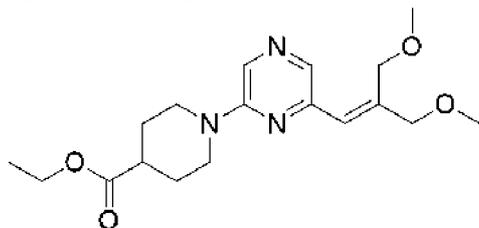


**Стадия 1. 3-Метокси-2-(метоксиметил)проп-1-ен**



[0493] В суспензию NaH (22,70 г, 567,51 ммоль, 60% в масле, 5,0 экв.) в THF (300 мл) при 0°C добавляли по каплям 2-метилпропан-1,3-диол (10,00 г, 113,50 ммоль, 1,0 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в атмосфере  $\text{N}_2$  (г.) в течение 30 мин, затем добавляли по каплям  $\text{CH}_3\text{I}$  (161,10 г, 1,14 моль, 10,0 экв.). Полученную реакционную смесь затем нагревали до к. т. и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (500 мл) и экстрагировали с помощью МТВЕ (1000 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 20:1 до 15:1) с получением 3-метокси-2-(метоксиметил)проп-1-ена (28 г) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,16 (s, 2 H), 3,90 (s, 4 H), 3,31 (s, 6 H).

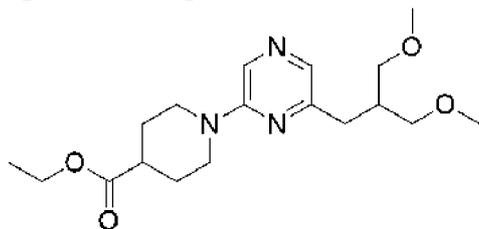
**Стадия 2. Этил-1-(6-(3-метокси-2-(метоксиметил)проп-1-ен-1-ил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0494] Раствор этил-1-(6-хлорпиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 8) (300 мг, 1,11 ммоль, 1,0 экв.), 3-метокси-2-(метоксиметил)проп-1-ена (1,94 г, 16,68 ммоль, 15,0 экв.), хлор[(три-*трет*-бутилфосфин)-

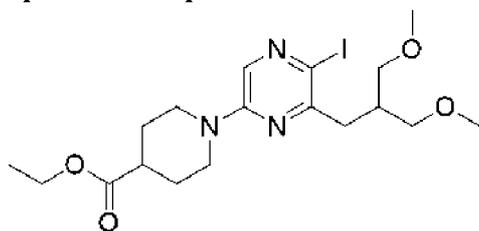
2-(2-аминобифенил)]палладий (II) ( $P(t-Bu)_3 Pd G2$ ) (56 мг, 111 мкмоль, 0,1 экв.) и N-циклогексил-N-метил-циклогексанамина (1,09 г, 5,56 ммоль, 1,2 мл, 5,0 экв.) в DMF (2 мл) переносили в пробирку для обработки микроволнами. Герметизированную пробирку нагревали при 100°C в течение 2,5 ч при микроволновом излучении. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в  $H_2O$  (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 8:1 до 2:1) с получением этил-1-(6-(3-метокси-2-(метоксиметил)проп-1-ен-1-ил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (285 мг, выход 73%) в виде желтого масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,05 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 4,32 (m, 2 H), 4,17 (m, 4 H), 3,42 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,14 (m, 2 H), 2,71-2,58 (m, 2 H), 1,78-1,64 (m, 4 H); 1,29 (t, 3 H,  $J=7,2$ ); LCMS рассч. для  $C_{18}H_{27}N_3O_4$ : масса/заряд=349; найденное значение: масса/заряд=350 (M+H).

**Стадия 3. Этил-1-(6-(3-метокси-2-(метоксиметил)пропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



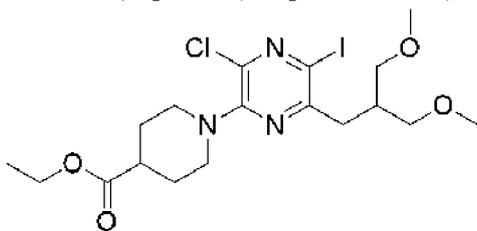
[0495] В раствор этил-1-(6-(3-метокси-2-(метоксиметил)пропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 1,43 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (20 мл) при к. т. в атмосфере  $N_2$  (г.) добавляли 10% Pd/C (500 мг). Полученную суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью  $H_2$  (г.). Полученную реакцию смесь перемешивали при к. т. в атмосфере  $H_2$  (г.) (15 фунт/кв. дюйм) в течение 24 ч. Реакционную смесь затем продували с помощью  $N_2$  (г.), фильтровали через слой целита с удалением катализатора и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 4:1) с получением этил-1-(6-(3-метокси-2-(метоксиметил)пропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (256 мг, выход 25%) в виде желтого масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,95 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 4,26 (m, 2 H), 4,16 (q,  $J=7,2$ , 2 H), 3,36 (d,  $J=5,6$ , 4 H), 3,32 (s, 6 H), 3,00 (m, 2 H), 2,67 (d,  $J=7,2$ , 2 H), 2,55 (m, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 2,01 (m, 2 H), 1,76 (m, 2 H), 1,28 (t,  $J=7,2$ , 3 H); LCMS рассч. для  $C_{18}H_{29}N_3O_4$ : масса/заряд=351; найденное значение: масса/заряд=352 (M+H).

**Стадия 4. Этил-1-(5-йод-6-(3-метокси-2-(метоксиметил)пропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



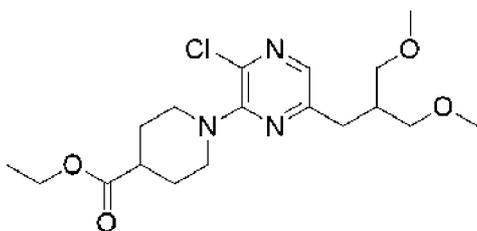
[0496] В раствор этил-1-(6-(3-метокси-2-(метоксиметил)пропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (670 мг, 1,91 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (7 мл) при к. т. добавляли TFA (21 мг, 190 мкмоль, 0,1 экв.) и NIS (471 мг, 2,10 ммоль, 1,1 экв.). Полученную реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (15 мл), выливали в H<sub>2</sub>O (70 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×140 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 15:1 до 10:1) с получением этил-1-(5-йод-6-(3-метокси-2-(метоксиметил)пропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (650 мг, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (s, 1 H), 4,17 (m, 4 H), 3,42 (d, J=5,6, 4 H), 3,39 (s, 6 H), 3,02 (m, 2 H), 2,84 (d, J=7,2, 2 H), 2,55 (m, 2 H), 2,01 (m, 2 H), 1,74 (m, 2 H), 1,27 (t, J=7,2, 3 H); LCMS расщ. для C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>I N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: масса/заряд=477; найденное значение: масса/заряд=478 (M+H).

**Стадия 5. Этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(3-метокси-2-(метоксиметил)пропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0497] В раствор этил-1-(5-йод-6-(3-метокси-2-(метоксиметил)пропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (900 мг, 1,89 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) при к. т. добавляли NCS (276 мг, 2,07 ммоль, 1,1 экв.) и TFA (21 мг, 188 мкмоль, 0,1 экв.). Полученную реакцию смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и гасили добавлением насыщенного водного NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), выливали в H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 15:1 до 10:1) с получением этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(3-метокси-2-(метоксиметил)пропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (810 мг, выход 84%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,16 (q, J=7,2, 2 H), 3,94 (m, 2 H), 3,42 (d, J=5,6, 4 H), 3,39 (s, 6 H), 3,02 (m, 2 H), 2,84 (d, J=7,2, 2 H), 2,52 (m, 2 H), 2,02 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,28 (t, J=7,2, 3 H); LCMS расщ. для C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>Cl I N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: масса/заряд=511; найденное значение: масса/заряд=512 (M+H).

**Стадия 6. Этил-1-(3-хлор-6-(3-метокси-2-(метоксиметил)пропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**

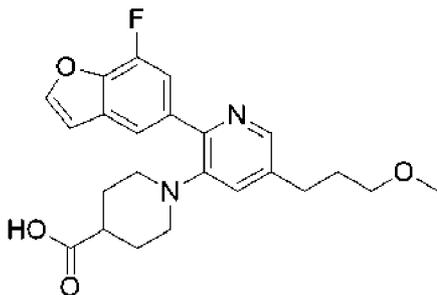


[0498] В раствор этил-1-(3-хлор-5-йод-6-(3-метокси-2-(метоксиметил)пропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (800 мг, 1,56 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли 10% Pd/C (600 мг). Полученную суспензию дегазировали под вакуумом и три раза продували с помощью H<sub>2</sub> (г.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере H<sub>2</sub> (г.) (30 фунт/кв. дюйм) в течение 12 ч. Реакционную смесь затем продували с помощью N<sub>2</sub> (г.), фильтровали через слой целита с удалением катализатора и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 15:1 до 10:1) с получением этил-1-(3-хлор-6-(3-метокси-2-(метоксиметил)пропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, выход 82%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72 (s, 1 H), 4,15 (q, J=7,2, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 3,42 (d, J=5,6, 4 H), 3,39 (s, 6 H), 3,02 (m, 2 H), 2,84 (d, J=7,2, 2 H), 2,52 (m, 1 H), 2,25 (m, 1 H), 2,03 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,27 (t, J=7,2, H); LCMS расщ. для C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: масса/заряд=385; найденное значение: масса/заряд=386 (M+H).

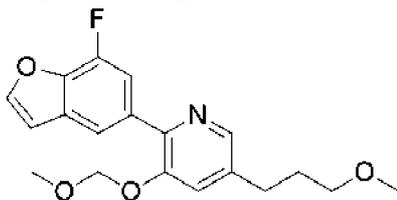
**Стадия 7. 1-(3-(7-Фторбензофуран-5-ил)-6-(3-метокси-2-(метоксиметил)пропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 53)**

[0499] В раствор этил-1-(3-хлор-6-(3-метокси-2-(метоксиметил)пропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (60 мг, 155 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-(7-фторбензофуран-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (промежуточное соединение 41) (44 мг, 171 мкмоль, 1,1 экв.) в THF (1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,2 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли [ди-*трет*-бутил(циклопентил)ферроцен]дихлорпалладий(II) (10 мг, 15 мкмоль, 0,1 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (42 мг, 310 мкмоль, 2,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли 1 мл MeOH. Затем добавляли NaOH (4 M, 200 мкл, 6,0 экв.) и полученную реакционную смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Phenomenex C18, 80×40 мм x 3 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 15% - 45%, время анализа 8 мин) с получением 1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3-метокси-2-(метоксиметил)пропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (45 мг, выход 42%, чистота 98% согласно LC/MS) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,68 (m, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 3,63 (m, 2 H), 3,42 (d, J=5,6, 4 H) 3,35 (s, 6 H), 2,77 (m, 4 H), 2,46 (m, 2 H), 1,88 (m, 2 H), 1,69 (m, 2 H); LCMS расщ. для C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: масса/заряд=457; найденное значение: масса/заряд=458 (M+H).

**ПРИМЕР 29. 1-(2-(7-Фторбензофуран-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 168)**

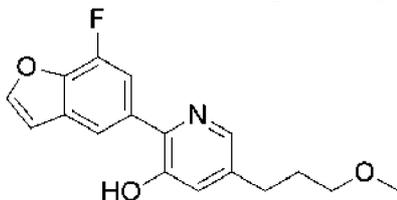


**Стадия 1. 2-(7-Фторбензофуран-5-ил)-3-(метоксиметокси)-5-(3-метоксипропил)пиридин**



[0500] В раствор 2-(7-фторбензофуран-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (промежуточное соединение 41) (800 мг, 3,05 ммоль, 1,5 экв.) и 2-хлор-3-(метоксиметокси)-5-(3-метоксипропил)пиридина (промежуточное соединение 86) (500 мг, 2,03 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (843 мг, 6,10 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (166 мг, 203 мкмоль, 0,1 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 3:1) с получением 2-(7-фторбензофуран-5-ил)-3-(метоксиметокси)-5-(3-метоксипропил)пиридина (500 мг, выход 66%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>4</sub>: масса/заряд=345; обнаруженное: масса/заряд=346 (M+H).

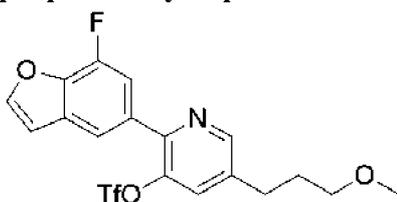
**Стадия 2. 2-(7-Фторбензофуран-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ол**



[0501] В раствор 2-(7-фторбензофуран-5-ил)-3-(метоксиметокси)-5-(3-метоксипропил)пиридина (0,46 г, 1,33 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) при к. т. добавляли TFA (4,25 г, 37,28 ммоль, 2,76 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. pH реакционной смеси доводили до 8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл).

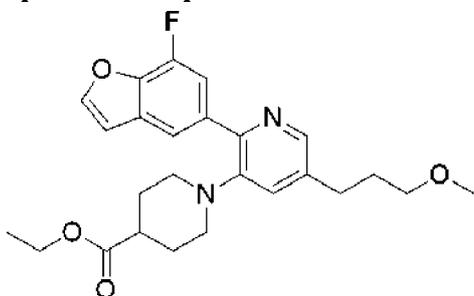
Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 5:1 до 1:3) с получением 2-(7-фторбензофуран-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ола (750 мг, выход 54%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,67 (d,  $J=2,0$ , 1 H), 7,51 (d,  $J=12,0$ , 1 H), 6,95 (d,  $J=1,2$ , 1 H), 6,81 (t,  $J=2,4$ , 1 H), 3,38 (t,  $J=6,4$ , 2 H), 3,33 (s, 3 H), 2,59 (t,  $J=7,6$ , 2 H), 1,82 (m, 2 H); LCMS рассч. для  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$ : масса/заряд=301; найденное значение: масса/заряд =302 (M+H).

**Стадия 3. 2-(7-Фторбензофуран-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-илтрифторметансульфонат**



[0502] В раствор 2-(7-фторбензофуран-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ола (250 мг, 829 мкмоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  (г.) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (335 мг, 3,32 ммоль, 461 мкл, 4,0 экв.), а потом трифторметансульфоновый ангидрид (468 мг, 1,66 ммоль, 273 мкл, 2,0 экв.). Полученную реакцию смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 мл), а затем экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором ( $2 \times 20$  мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 30:1 до 10:1) с получением 2-(7-фторбензофуран-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-илтрифторметансульфоната (300 мг, выход 83%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}_5\text{S}$ : масса/заряд=433; обнаруженное: масса/заряд=434 (M+H).

**Стадия 4. Этил-1-(2-(7-фторбензофуран-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



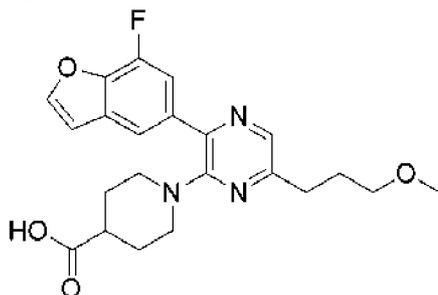
[0503] Смесь 2-(7-фторбензофуран-5-ил)-5-(3-метоксипропил)-3-пиридилтрифторметансульфоната (100 мг, 230 мкмоль, 1,0 экв.), этилпиперидин-4-карбоксилата (181 мг, 1,15 ммоль, 177 мкл, 5,0 экв.) в NMP (2,5 мл) нагревали до  $220^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 3 ч при микроволновом излучении. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 10$  мл).

Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Данную идентичную процедуру проводили еще два раза и неочищенные продукты объединяли и очищали с помощью препаративной TLC (PE:EtOAc=1:1) с получением этил-1-(2-(7-фторбензофуран-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксилата (25 мг, выход 7%) в виде желтого масла. LCMS, рассчитанное для C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: масса/заряд=440; обнаруженное: масса/заряд=441 (M+H).

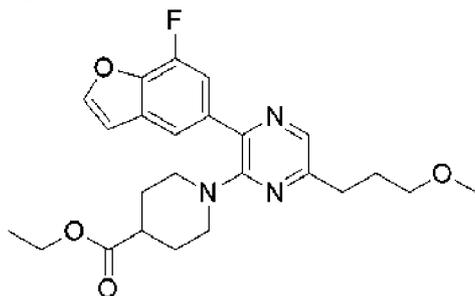
**Стадия 5. 1-(2-(7-Фторбензофуран-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 168)**

[0504] Раствор этил-1-(2-(7-фторбензофуран-5-ил)-5-(3-метоксипропил)-3-пиридил)пиперидин-4-карбоксилата (20 мг, 45 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (0,5 мл) при к. т. обрабатывали с помощью NaOH (4 М, 191 мкл, 16,9 экв.). Полученную реакцию смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18, 150×40 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 20% - 50%, время анализа 8 мин) с получением 1-(2-(7-фторбензофуран-5-ил)-5-(3-метоксипропил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (7 мг, выход 36%, чистота 97% согласно LC/MS) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 (d, J=1,6, 1 H), 7,96 (d, J=1,2, 1 H), 7,75 (d, J=11,2, 1 H), 7,68 (d, J=2,0, 1 H), 7,20 (d, J=1,6, 1 H), 6,85 (t, J=2,4, 1 H), 3,44 (t, J=6,4, 2H), 3,38 (s, 3 H), 3,16 (m, 2 H), 2,74 (m, 2 H), 2,61 (m, 2 H), 2,40 (m, 1 H), 1,91 (m, 4 H), 1,76 (m, 2 H); LCMS расщ. для C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: масса/заряд=412; найденное значение: масса/заряд =413 (M+H).

**ПРИМЕР 30. 1-(3-(7-Фторбензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 173)**



**Стадия 1. Этил-1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**

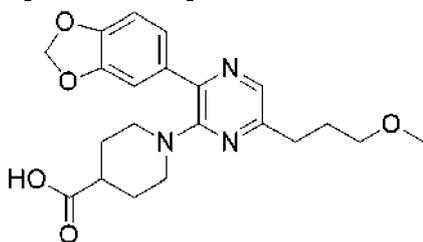


[0505] В раствор этил-1-(3-хлор-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 93) (140 мг, 400 мкмоль, 1,0 экв.) в THF (3,0 мл) и H<sub>2</sub>O (0,3 мл) при к. т. добавляли 2-(7-фторбензофуран-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (промежуточное соединение 41) (130 мг, 440 мкмоль, 1,2 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (115 мг, 720 мкмоль, 2,0 экв.). Смесь дегазировали под вакуумом и продували с помощью N<sub>2</sub> (г.) три раза, затем добавляли [ди-*трет*-бутил(циклопентил)ферроцен]дихлорпалладий(II) (24 мг, 38 мкмоль, 0,1 экв.). Полученную реакцию смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.). Смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 1:0 до 0:1) с получением этил-1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (170 мг, выход 89%) в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (s, 1 H), 7,96 (d, J=1,2, 1 H), 7,72-7,66 (m, 2 H), 6,87 (d, J=2,4, 1 H), 4,17-4,11 (q, J=7,2, 2 H), 3,64 (m, 2H), 3,48 (t, J=6,4, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 2,77 (m, 4 H), 2,43 (m, 1 H), 2,05 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 1,28 (t, J=7,2, 3 H); LCMS расщ. для C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: масса/заряд=441; найденное значение: масса/заряд=442 (M+H).

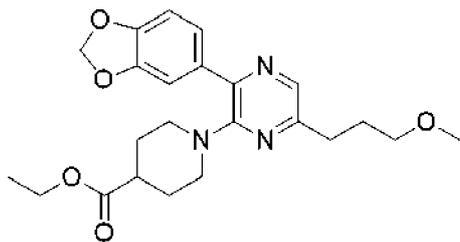
**Стадия 2. 1-(3-(7-Фторбензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 173)**

[0506] В раствор этил-1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (150 мг, 340 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (2,0 мл) добавляли NaOH (2 M, 0,3 мл, 1,8 экв.). Полученную реакцию смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Phenomenex C18, 75×30 мм x 3 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B%: 15% - 45%, время анализа 8 мин) с получением 1-(3-(7-фторбензофуран-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (78 мг, выход 55%, чистота 99% согласно LC/MS) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,95 (m, 2 H), 7,88 (d, J=2,0, 1 H), 7,59 (dd, J=1,6, 12,0, 1 H), 7,01 (t, J=2,4, 1 H), 3,64 (m, 2 H), 3,48 (t, J=6,4, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 2,83-2,71 (m, 4 H), 2,32 (m, 1 H), 2,06 (m, 2 H), 1,81 (m, 2 H), 1,69 (m, 2 H); LCMS расщ. для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: масса/заряд=413; найденное значение: масса/заряд=414 (M+H).

**ПРИМЕР 31. 1-(3-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 189)**



**Стадия 1. Этил-1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат**



[0507] В раствор этил-1-(3-хлор-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 93) (500 мг, 1,46 ммоль, 1,0 экв.) и бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илбороновой кислоты (485 мг, 2,93 ммоль, 2,0 экв.) в THF (10 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) при к. т. в атмосфере N<sub>2</sub> (г.) добавляли [ди-*трет*-бутил(циклопентил)ферроцен]дихлорпалладий(II) (95 мг, 146 мкмоль, 0,1 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (606 мг, 4,39 ммоль, 3,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и объединяли с другой партией (100 мг). Реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE:EtOAc=от 10:1 до 5:1) с получением этил-1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, выход 66%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (s, 1 H), 7,37 (d, *J*=8,0, 1 H), 7,33 (d, *J*=1,6, 1 H), 6,80 (d, *J*=8,0, 1 H), 5,93 (s, 2 H), 4,08 (q, *J*=7,2, 2 H), 3,60 (m, 2 H), 3,38 (t, *J*=6,0, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,70 (m, 4 H), 2,31 (m, 1 H), 1,96 (m, 2 H), 1,81 (m, 2 H), 1,67 (m, 2 H), 1,19 (t, *J*=7,2, 3 H).

**Стадия 2. 1-(3-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота (соединение 189)**

[0508] В раствор этил-1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (250 мг, 585 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) при к. т. добавляли NaOH (4 М, 880 мкл, 6,0 экв.). Полученную реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и рН доводили до 5-6 путем добавления водного раствора лимонной кислоты. Реакционную смесь разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (колонка: Phenomenex C18, 80×40 мм x 3 мкм; подвижная фаза: [H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; В%: 10% - 80%, время анализа 8 мин) с получением 1-(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3-метоксипропил)пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (66,2 мг, выход 27%, чистота 100% согласно LC/MS) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,

CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,90 (s, 1 H), 7,37 (dd,  $J=2,0, 8,0$ . 1 H), 7,31 (d,  $J=2,0$ , 1 H), 6,93 (d,  $J=8,0$ . 1 H), 6,02 (s, 2 H), 3,67 (m, 2 H), 3,48 (t,  $J=6,4$ , 2 H), 3,36 (s, 3 H), 2,77 (m, 4 H), 2,36 (m, 1 H), 2,04 (m, 2 H), 1,86 (m, 2 H), 1,69 (m, 2 H); LCMS расщ. для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: масса/заряд=399; найденное значение: масса/заряд=400 (M+H).

[0509] Следующие соединения получали аналогично примерам 1-31 с помощью подходящих реагентов и промежуточных соединений. Некоторым примерам могут потребоваться дополнительные превращения функциональных групп или удаление защитной группы для достижения конечных соединений.

№ соединения	Характеристические данные
18	LCMS: 363 (M+H)
19	LCMS: 368 (M+H)
20	LCMS: 357 (M+H)
21	LCMS: 351 (M+H)
22	LCMS: 359 (M+H)
23	LCMS: 364 (M+H)
24	LCMS: 361 (M+H)
25	LCMS: 405 (M+H)
26	LCMS: 324 (M+H)
27	LCMS: 373 (M+H)
28	LCMS: 359 (M+H)
29	LCMS: 367 (M+H)
30	LCMS: 460 (M+H)
31	LCMS: 424 (M+H)
32	LCMS: 426 (M+H)
33	LCMS: 470 (M+H)
34	LCMS: 468 (M+H)
35	LCMS: 375 (M+H)
36	LCMS: 382 (M+H)
37	LCMS: 433 (M+H)
38	LCMS: 450 (M+H)
39	LCMS: 401 (M+H)
40	LCMS: 402 (M+H)
41	LCMS: 425 (M+H)
42	LCMS: 468 (M+H)

№ соединения	Характеристические данные
43	LCMS: 376 (M+H)
44	LCMS: 377 (M+H)
45	LCMS: 384 (M+H)
46	LCMS: 402 (M+H)
47	LCMS: 396 (M+H)
48	LCMS: 399 (M+H)
49	LCMS: 386 (M+H)
50	LCMS: 443 (M+H)
51	LCMS: 399 (M+H)
52	LCMS: 399 (M+H)
54	LCMS: 461 (M+H)
55	LCMS: 388 (M+H)
56	LCMS: 434 (M+H)
57	LCMS: 454 (M+H)
58	LCMS: 515 (M+H)
59	LCMS: 471 (M+H)
60	LCMS: 438 (M+H)
62	LCMS: 445 (M+H)
63	LCMS: 469 (M+H)
64	LCMS: 437 (M+H)
65	LCMS: 478 (M+H)
66	LCMS: 532 (M+H)
67	LCMS: 548 (M+H)
68	LCMS: 494 (M+H)
69	LCMS: 462 (M+H)
70	LCMS: 532 (M+H)
71	LCMS: 478 (M+H)
72	LCMS: 439 (M+H)
73	LCMS: 410 (M+H)
74	LCMS: 427 (M+H)
75	LCMS: 452 (M+H)
76	LCMS: 470 (M+H)

№ соединения	Характеристические данные
77	LCMS: 466 (M+H)
78	LCMS: 484 (M+H)
79	LCMS: 411 (M+H)
80	LCMS: 561 (M+H)
81	LCMS: 510 (M+H)
82	LCMS: 494 (M+H)
83	LCMS: 514 (M+H)
84	LCMS: 448 (M+H)
85	LCMS: 465 (M+H)
86	LCMS: 454 (M+H)
87	LCMS: 423 (M+H)
88	LCMS: 438 (M+H)
89	LCMS: 438 (M+H)
90	LCMS: 424 (M+H)
91	LCMS: 454 (M+H)
92	LCMS: 468 (M+H)
93	LCMS: 463 (M+H)
94	LCMS: 450 (M+H)
95	LCMS: 478 (M+H)
96	LCMS: 468 (M+H)
97	LCMS: 455 (M+H)
98	LCMS: 473 (M+H)
99	LCMS: 440 (M+H)
100	LCMS: 440 (M+H)
101	LCMS: 446 (M+H)
102	LCMS: 446 (M+H); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,92 (s, 1 H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, J=2,4, 1 H), 7,59 (m, 2 H), 6,94 (d, J=1,6, 1 H), 3,19 (m, 2 H), 3,10 (m, 2 H), 3,01 (m, 2 H), 2,72 (m, 3 H), 2,61 (m, 2 H), 2,13 (m, 2 H), 1,62 (m, 2 H)
103	LCMS: 453 (M+H)
104	LCMS: 468 (M+H)
105	LCMS: 381 (M+H)

<b>№ соединения</b>	<b>Характеристические данные</b>
106	LCMS: 485 (M+H)
107	LCMS: 436 (M+H)
109	LCMS: 435 (M+H)
110	LCMS: 452 (M+H)
111	LCMS: 465 (M+H)
112	LCMS: 450 (M+H)
113	LCMS: 450 (M+H)
114	LCMS: 451 (M+H)
115	LCMS: 465 (M+H)
116	LCMS: 435 (M+H)
117	LCMS: 513 (M+H)
118	LCMS: 459 (M+H)
119	LCMS: 422 (M+H)
120	LCMS: 424 (M+H)
121	LCMS: 420 (M+H)
122	LCMS: 438 (M+H)
123	LCMS: 434 (M+H)
124	LCMS: 470 (M+H)
125	LCMS: 504 (M+H)
126	LCMS: 474 (M+H)
127	LCMS: 492 (M+H)
128	LCMS: 429 (M+H)
129	LCMS: 452 (M+H)
131	LCMS: 450 (M+H)
132	LCMS: 452 (M+H)
133	LCMS: 483 (M+H)
134	LCMS: 416 (M+H)
135	LCMS: 418 (M+H)
136	LCMS: 420 (M+H)
137	LCMS: 450 (M+H)
138	LCMS: 410 (M+H)
139	LCMS: 413 (M+H)

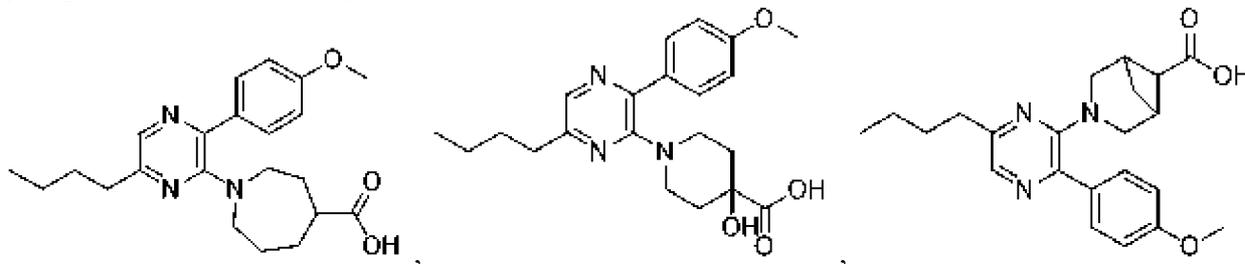
№ соединения	Характеристические данные
140	LCMS: 414 (M+H)
141	LCMS: 445 (M+H)
142	LCMS: 416 (M+H)
143	LCMS: 418 (M+H)
144	LCMS: 420 (M+H)
145	LCMS: 450 (M+H)
146	LCMS: 478 (M+H)
147	LCMS: 412 (M+H)
148	LCMS: 450 (M+H)
149	LCMS: 416 (M+H)
150	LCMS: 447 (M+H)
151	LCMS: 450 (M+H)
152	LCMS: 450 (M+H)
153	LCMS: 479 (M+H)
154	LCMS: 500 (M+H)
155	LCMS: 475 (M+H)
156	LCMS: 471 (M+H)
157	LCMS: 478 (M+H)
158	LCMS: 462 (M+H)
159	LCMS: 460 (M+H)
160	LCMS: 474 (M+H)
161	LCMS: 464 (M+H)
162	LCMS: 448 (M+H)
163	LCMS: 446 (M+H)
164	LCMS: 460 (M+H)
165	LCMS: 468 (M+H)
166	LCMS: 454 (M+H)
167	LCMS: 484 (M+H)
169	LCMS: 417 (M+H)
171	LCMS: 416 (M+H)
174	LCMS: 450 (M+H)
175	LCMS: 368 (M+H)

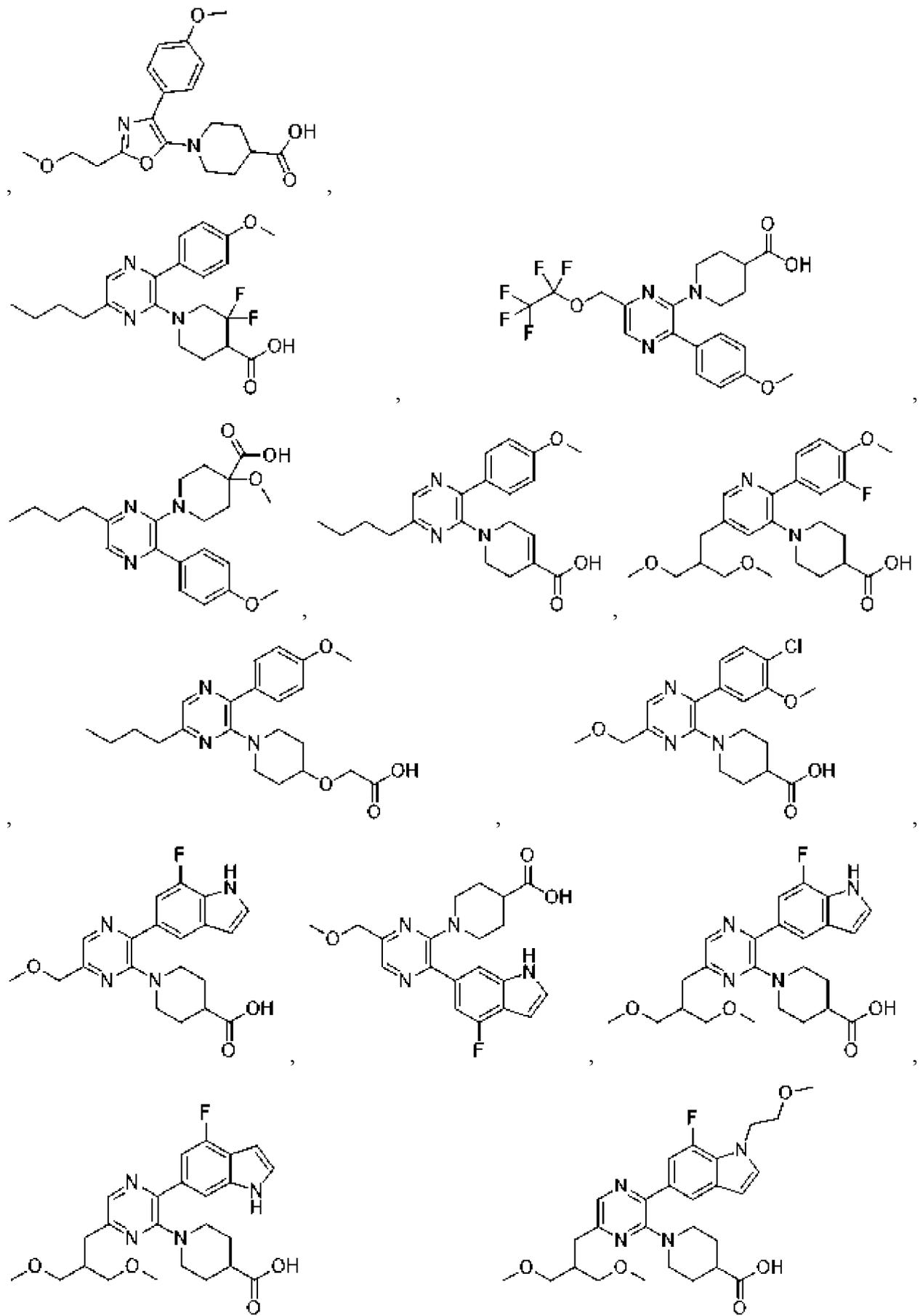
№ соединения	Характеристические данные
176	LCMS: 372 (M+H)
177	LCMS: 464 (M+H)
178	LCMS: 468 (M+H)
179	LCMS: 441 (M+H)
181	LCMS: 408 (M+H)
182	LCMS: 394 (M+H)
183	LCMS: 428 (M+H); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,93 (s, 1 H), 7,90 (t, J=2,4, 2 H), 7,55 (dd, J=1,2, 12,0, 1 H), 7,03 (t, J=2,4, 1 H), 4,07 (m, 1 H), 3,52 (m, 1 H), 3,48 (t, J=6,4, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 3,11 (m, 1 H), 2,81 (t, J=7,6, 2 H), 2,56 (m, 1 H) 2,06 (m, 2 H), 1,84-1,60 (m, 4 H), 1,04 (d, J=6,8, 3 H)
184	LCMS: 428 (M+H)
185	LCMS: 430 (M+H)
186	LCMS: 426 (M+H)
187	LCMS: 450 (M+H)
188	LCMS: 434 (M+H)
192	LCMS: 430 (M+H)
193	LCMS: 396 (M+H)
194	LCMS: 396 (M+H)
195	LCMS: 397 (M+H)
196	LCMS: 397 (M+H)
197	LCMS: 410 (M+H)
198	LCMS: 410 (M+H)
199	LCMS: 407 (M+H)
200	LCMS: 407 (M+H)
201	LCMS: 428 (M+H)
202	LCMS: 417 (M+H)
203	LCMS: 419 (M+H)
204	LCMS: 415 (M+H)
205	LCMS: 396 (M+H)
206	LCMS: 400 (M+H)
207	LCMS: 396 (M+H)

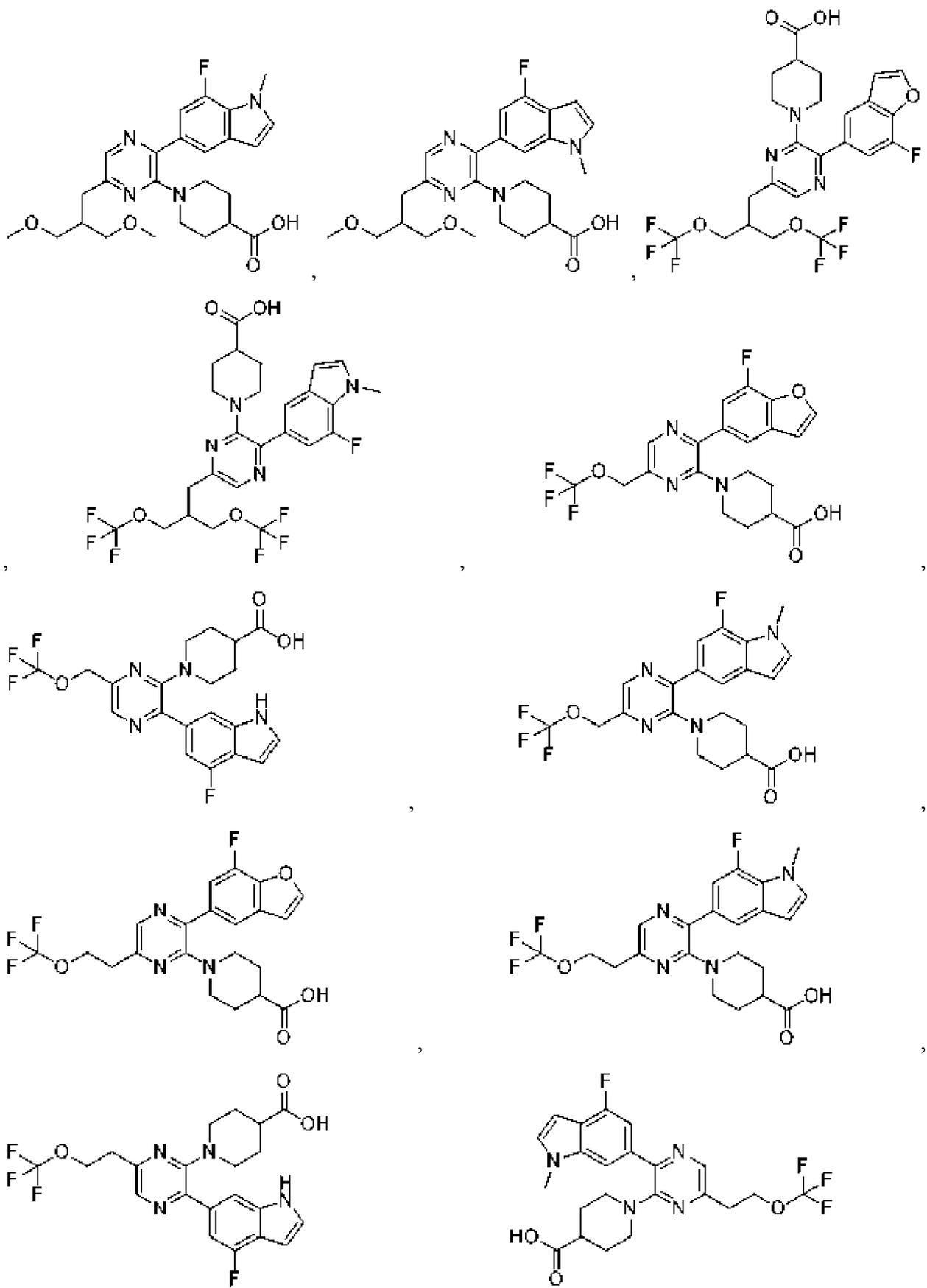
№ соединения	Характеристические данные
208	LCMS: 396 (M+H)
209	LCMS: 402 (M+H)
210	LCMS: 414 (M+H)
211	LCMS: 397 (M+H)
212	LCMS: 397 (M+H)
213	LCMS: 410 (M+H)
214	LCMS: 410 (M+H)
215	LCMS: 410 (M+H)
216	LCMS: 414 (M+H)
217	LCMS: 411 (M+H)
218	LCMS: 411 (M+H)
219	LCMS: 411 (M+H)
220	LCMS: 426 (M+H)
221	LCMS: 438 (M+H)
222	LCMS: 456 (M+H)
223	LCMS: 432 (M+H)
224	LCMS: 431 (M+H)
225	LCMS: 431 (M+H)
226	LCMS: 413 (M+H)
227	LCMS: 428 (M+H)
228	LCMS: 443 (M+H)
229	LCMS: 428 (M+H); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,19 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,82 (dd, J=2,4, 12,3, 1 H), 7,03 (t, J=2,4, 1 H), 3,57-3,48 (m, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,13 (m, 1 H), 2,87 (t, J=7,2, 2 H), 2,62 (m, 1 H), 2,44 (m, 1 H), 2,08 (m, 3 H), 1,70 (m, 2 H), 1,51 (m, 1 H), 1,20 (d, J=6,0, 3 H)
230	LCMS: 411 (M+H)
232	LCMS: 422 (M+H)
233	LCMS: 447 (M+H)
234	LCMS: 461 (M+H)

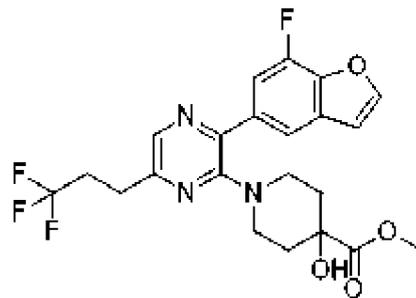
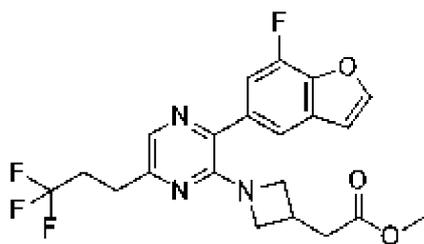
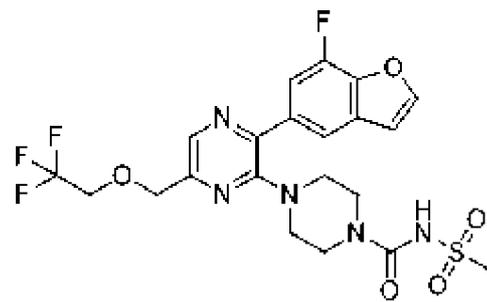
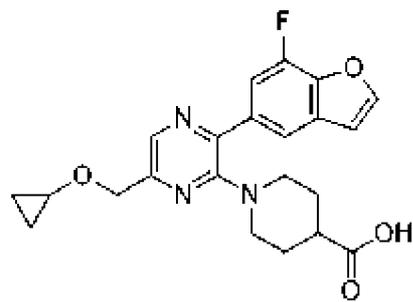
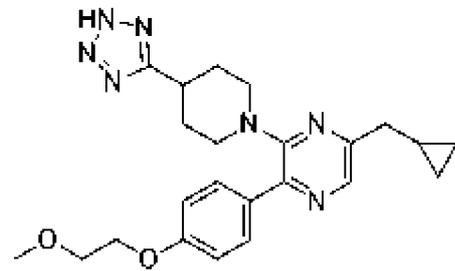
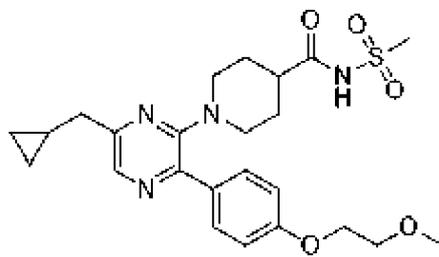
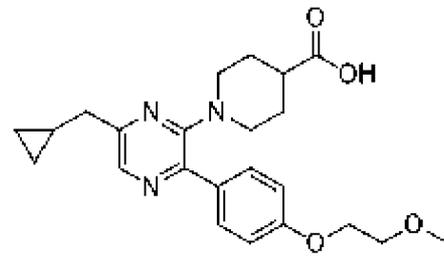
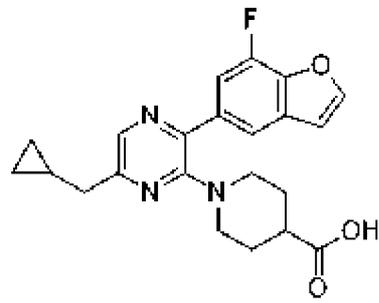
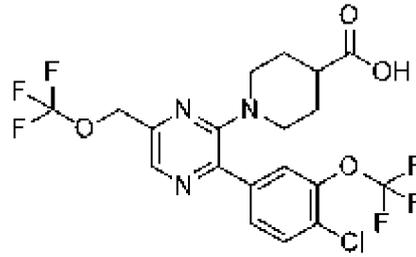
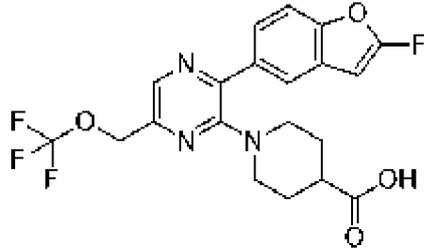
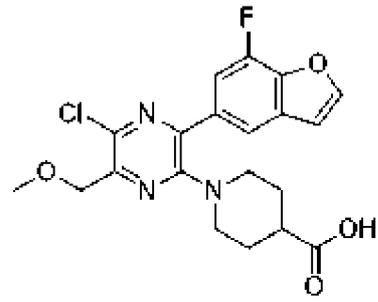
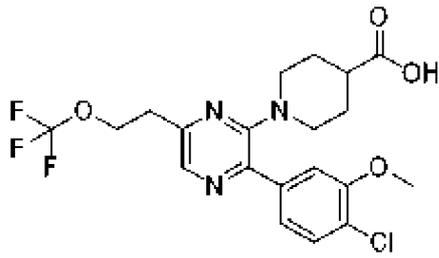
№ соединения	Характеристические данные
235	LCMS: 396 (M+H); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,21 (s, br, 1 H), 8,14 (d, J=1,4, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,03 (d, J=4,0, 1 H), 7,82 (dd, J=1,6, 7,0, 1 H), 7,64 (d, J=8,6, 1 H), 7,02 (d, J=1,9, 1 H), 3,67 (m, 1 H), 3,41 (t, J=6,4, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,20 (m, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 2,71 (m, 2 H), 2,66 (m, 1 H), 2,54 (m, 1 H), 1,95 (m, 2 H), 1,84 (m, 1 H), 1,52 (m, 2 H)
236	LCMS: 396 (M+H); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,21 (s, br, 1 H), 8,14 (d, J=1,4, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,03 (d, J=4,0, 1 H), 7,82 (dd, J=1,6, 7,0, 1 H), 7,64 (d, J=8,6, 1 H), 7,02 (d, J=1,9, 1 H), 3,67 (m, 1 H), 3,41 (t, J=6,4, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,20 (m, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 2,71 (m, 2 H), 2,66 (m, 1 H), 2,54 (m, 1 H), 1,95 (m, 2 H), 1,84 (m, 1 H), 1,52 (m, 2 H)
237	LCMS: 464 (M+H)
238	LCMS: 480 (M+H)
239	LCMS: 410 (M+H)
240	LCMS: 446 (M+H)
241	LCMS: 397 (M+H)
242	LCMS: 410 (M+H)
243	LCMS: 428 (M+H)
244	LCMS: 432 (M+H)
246	LCMS: 431 (M+H)

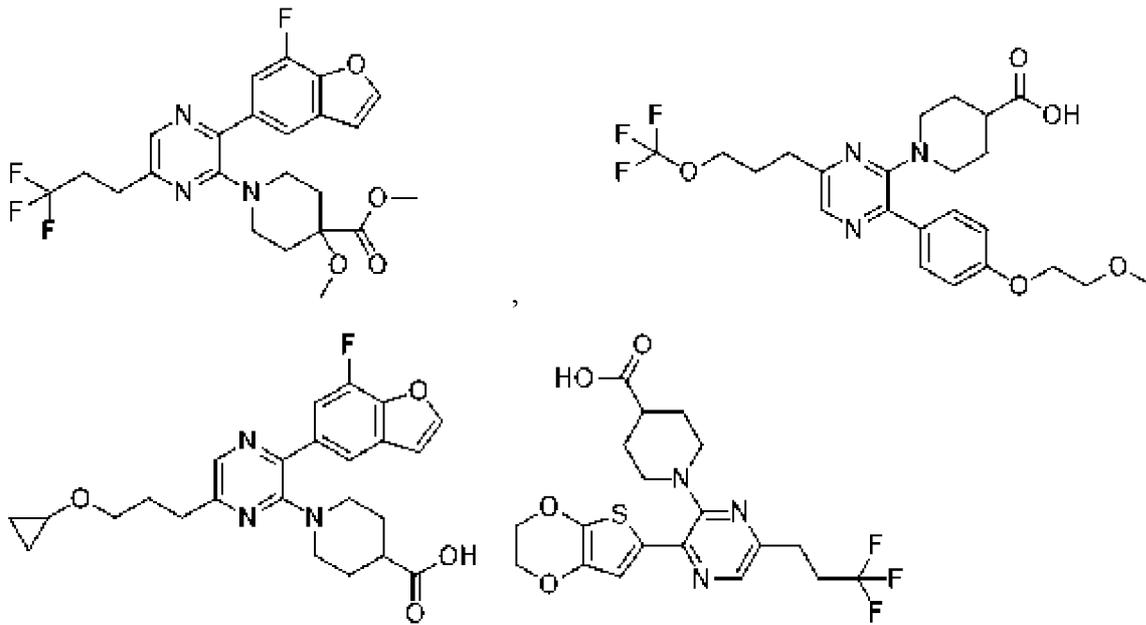
[0510] Следующие соединения также, как правило, могут быть получены с применением способов, описанных выше. Ожидается, что такие соединения при получении будут обладать активностью, подобной таковой, которая была получена в примерах, раскрытых в данном документе.











## II. Биологические и фармакологические анализы и способы

[0511] Активность соединений в качестве ингибиторов GLUT9 проиллюстрирована в следующем анализе.

### Пример А-1. Анализ GLUT9

[0512] Исходные растворы мочевой кислоты (9 мМ, Millipore-Sigma, U0881) получали в 125 мМ холинхлориде (Millipore-Sigma, C7017) и определяли концентрацию при 293 нм с применением молярного коэффициента экстинкции, составляющего  $9600 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$ , после сбора спектров поглощения при 220-350 нм. Исходные растворы аллантаина (12 мМ, Toronto Research Chemicals, A540500) получали в воде класса LCMS (Thermo Scientific, 51140). Концентрацию аллантаина определяли с помощью qNMR (Мичиганский государственный университет). Клетки НЕК293Т приобретали у АТСС (НЕК 293Т/17 SF). Забуференный солевой раствор Хэнкса (HBSS) приобретали у Millipore-Sigma (H6648-1L).

[0513] Вариант 2 SLC2A9 анализировали в буфере на основе глюконата натрия, который состоял из 125 мМ глюконата натрия (TCI Chemicals, G0041-500G), 4,8 мМ глюконата калия (TCI Chemicals, G0040-500G), 1,2 мМ глюконата кальция (TCI Chemicals, G0037-500G), 1,2 мМ фосфата калия (pH 7,4, Millipore-Sigma, 17835), 1,2 мМ  $\text{MgSO}_4$ , Millipore-Sigma, M2773-500G), 25 мМ HEPES, pH 7,3, (Millipore-Sigma, 54457). Конечное значение pH буфера составляло 7,4. Урат 1 анализировали в том же буфере с сохранением уровня pH, составляющего 5,5, с применением 25 мМ буфера MES (pH 5,5) по сравнению с 25 мМ буфером HEPES (pH 7,3).

[0514] Вектор pIRESpuo3 (фиг. 5) приобретали у Takara Bio (кат. № 3P 631619). Вектор трансформировали в *E. coli* (DH5a Invitrogen). Применяли ферментирование указанных исходных растворов для получения ДНК Midiprep (Qiagen) для создания вектора pIRESpuo-вариант 2 SLC2A9.

[0515] Человеческий немеченый клон для (немеченного) представителя 9 семейства 2 глюкозных транспортеров человека (SLC2A9), вариант транскрипта

(SLC2A9/NM\_001001290, фиг. 1 и фиг. 2; SEQ ID NOS: 3 и 4) приобретали у Origene (кат. № SC319239). Ген варианта 2 SLC2A9 (GLUT9B) амплифицировали посредством ПЦР с использованием следующего праймера для обеспечения введения сайтов EcoR1 и Not1 с применением представленных ниже праймеров.

[0516] 5'EcoRI.Kozack.Glut9 Variant 2 (SEQ ID NO: 1):

5'-ACGGAATTCGCCACCCATGAAGCTCAGTAAAAAGGACCGAGGAG-3'

[0517] 3'-Glut9 Variant 2.Not1 (SEQ ID NO: 2):

5'-CGTTGCGGCCGCATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGC-3'.

[0518] Вектор и фрагменты ДНК варианта 2 Glut9 расщепляли с использованием EcoR1 и Not1, очищали и лигировали (фиг. 6). Векторы трансформировали в штамм DH5a *E. coli*. Получали последующие образцы ДНК Midiprep (Qiagen). Положительные клоны тестировали в отношении экспрессии посредством qPCR. Положительные клоны секвенировали. Сходную процедуру применяли для создания вектора для экспрессии открытой рамки считывания уриказы *Aspergillus oryzae* (URAT1; OAg09316/XM\_001826146.3, фиг. 3 и фиг. 4; SEQ ID NO: 5 и 6 и фиг. 8) от GenScript.

[0519] Клональные стабильные клеточные линии HEK293T, содержащие конструкцию варианта 2 SLC2A9 в бицистронном векторе pIRESpuro, получали с применением Viafect™ (Promega E4981) согласно инструкциям изготовителя и отбору на основе пурамицина (5 мкг x мл<sup>-1</sup>).

#### **Функциональный анализ**

[0520] Поглощение мочевой кислоты измеряли в клетках HEK293T, стабильно экспрессирующих вариант 2 SLC2A9 (GLUT9B) *H. sapiens* и транзientно экспрессирующих уриказу *A. oryzae*. Таким образом, сниженное образование аллантаина использовали как фактор подавления GLUT9B. Вкратце, клональные клетки высевали (53000 клеток/см<sup>2</sup>) в DMEM с 10% FBS. Через двадцать четыре часа уриказу *A. oryzae* трансфицировали и выполняли анализ через 3 дня по 12-точечной кривой в буфере (в mM: 125 глюконата натрия, 4,8 глюконата калия, 1,2 глюконата кальция, 1,2 фосфата калия, 1,2 сульфата магния, 25 HEPES; pH 7,4) с мочевой кислотой в Km GLUT9B (0,3 mM) в течение 15 мин или в течение 60 мин при 37°C. После промывки (раствор Хэнкса, 37°C) планшеты запечатывали, инкубировали (5 мин, к. т.) и клетки замораживали-оттаивали перед лизированием в воде и встряхиванием (30 мин, к. т.). Лизаты фильтровали через PVDF и подвергали MSMS с применением подвижной фазы на основе 10 mM ацетата аммония на колонке с пористым графитированным углеродом. Аллантаин определяли в режиме положительных ионов. Требуемые концентрации аналита количественно определяли путем интегрирования площади под кривой с последующим применением логарифмически-логистической регрессионной модели и сравнивали данные со стандартной кривой, полученной в соответствующей биологической матрице HEK293T.

[0521] Масс-спектрометрическое измерение аллантаина выполняли с применением Agilent RapidFire 300 в сочетании с масс-спектрометром Sciex API 4000. Неподвижная фаза представляла собой картридж D Agilent (hypercarb). Подвижная фаза А представляла собой

10 mM ацетат аммония. Подвижная фаза В представляла собой 5 mM ацетат аммония, 25% ацетонитрил, 25% ацетон. Аллантаин определяли в режиме положительных ионов со следующими параметрами ID соединения: Q1 159, Q3 115.8, DP 57, CE 12,5, минимальное время измерения 100 мс. Параметрами источника были CAD 10, CUR 20, GS1 50, GS250 IS/NC: 5000, TEM 650, EP 10, CXP 10, где значения разрешения Q1 и Q3 были установлены на низком уровне.

[0522] Данные количественно определяли с применением интегрирования площади под кривой, которое проводили с помощью интегратора RapidFire™ (Agilent Technologies) для требуемых аналитов. Количественное определение выполняли с помощью логарифмически-логистической регрессионной модели с применением аллантаина в соответствующей биологической матрице НЕК293Т.

[0523] Активность иллюстративных соединений из примеров по настоящему изобретению показана в следующей таблице, где А:  $IC_{50} \leq 500$  нМ; В:  $500$  нМ  $< IC_{50} \leq 2$  мкМ; D:  $IC_{50} > 2$  мкМ. В случае соединений, тестируемых в обоих анализах при 15 минутах и 60 минутах, приведены оба значения.

**Таблица 2. Биологическая активность в отношении GLUT9В**

№ соединения	IC <sub>50</sub> <sup>a</sup> , 15 мин	IC <sub>50</sub> <sup>b</sup> , 60 мин
1	C	
2	C	
3	A	A
4	A	
5	C	
6	C	
7	B	
8	C	
9	A	
10	A	
11	A	
12	C	
13	A	
14	A	
15	A	
16	A	
17	B	
18	C	

№ соединения	IC <sub>50</sub> <sup>a</sup> , 15 мин	IC <sub>50</sub> <sup>b</sup> , 60 мин
19	B	
20	C	
21	C	
22	C	
23	C	
24	C	
25	C	
26	C	
27	B	
28	B	
29	A	
30	A	
31	A	
32	C	
33	B	
34	B	
35	B	
36	B	

№ соединения	IC50 <sup>a</sup> , 15 мин	IC50 <sup>b</sup> , 60 мин
37	A	
38	B	
39	A	
40	A	
41	B	
42	C	
43	C	
44	C	
45	A	
46	A	
47	B	
48	A	
49	B	
50	C	
51	C	
52	A	
53	A	
54	C	
55	B	
56	C	
57	C	
58	C	
59	A	
60	B	
61	A	
62	C	
63	B	
64	C	
65	A	
66	B	
67	C	
68	C	

№ соединения	IC50 <sup>a</sup> , 15 мин	IC50 <sup>b</sup> , 60 мин
69	A	
70	B	
71	A	
72	C	
73	A	
74	B	
75	C	
76	B	
77	C	
78	C	
79	C	
80	B	
81	B	
82	A	
83	B	
84	C	
85	C	
86	B	
87	C	
88	B	
89	B	
90	B	
91	A	
92	B	
93	B	
94	B	
95	A	
96		A
97	C	
98	C	
99	C	
100	A	

№ соединения	IC50 <sup>a</sup> , 15 мин	IC50 <sup>b</sup> , 60 мин
101	C	
102	B	
103	B	
104	B	
105	C	
106	C	
107	A	
108	A	A
109	B	
110	B	
111	A	
112	B	
113	B	
114	B	
115	C	
116	A	
117	B	
118	B	
119	A	
120	A	
121	A	
122	B	
123	A	
124	A	
125	B	
126	A	
127	B	
128	A	
129	A	
130	A	
131	A	
132	A	

№ соединения	IC50 <sup>a</sup> , 15 мин	IC50 <sup>b</sup> , 60 мин
133	A	
134	A	
135	B	
136	A	
137	B	
138	A	A
139	A	
140	A	
141	A	
142	A	A
143	A	
144	A	
145	A	
146	A	
147	A	
148	C	
149	A	
150	B	C
151	A	
152	A	
153	A	
154	B	
155	C	
156	C	
157	A	
158	B	
159	B	
160	B	
161	B	
162	B	
163	B	
164	B	

№ соединения	IC50 <sup>a</sup> , 15 мин	IC50 <sup>b</sup> , 60 мин
165	A	
166	B	
167	C	
168	A	A
169	A	
170	B	C
171	C	
172	A	A
173	A	A
174	B	
175	C	C
176	C	
177	A	
178		B
179		B
180		A
181		A
182		C
183		A
184		A
185		B
186		A
187		A
188		A
189		A
190		A
191		A
192		A
193		C
194		C
195		C
196		C

№ соединения	IC50 <sup>a</sup> , 15 мин	IC50 <sup>b</sup> , 60 мин
197		C
198		C
199		C
200		C
201		C
202		C
203		C
204		C
205		C
206		C
207		C
208		C
209		C
210		B
211		C
212		C
213		C
214		C
215		C
216		C
217		C
218		C
219		C
220		C
221		C
222		C
223		A
224		A
225		A
226		A
227		A
228		A

<b>№ соединения</b>	<b>IC50<sup>a</sup>, 15 мин</b>	<b>IC50<sup>b</sup>, 60 мин</b>
229		A
230		A
231		C
232		A
233		C
234		C
235		C
236		B
237	C	
238		B
239		A
240		A
241		C
242		B
243		A
244		A
245		A
246		A
247		B
248		C
249		C
250		C
251		C
252		C
253		A
254		A
255		B

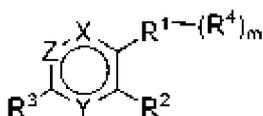
<sup>a</sup> анализ 15 минут; <sup>b</sup> анализ 60 минут

[0524] Все ссылки, патенты или заявки, США или иностранные, указанные в заявке, настоящим включены посредством ссылки, как если бы они были написаны в данном документе во всей их полноте. В случае возникновения каких-либо несоответствий преимущественную силу имеет материал, буквально раскрытый в настоящем документе.

[0525] Из вышеизложенного описания специалист в данной области техники может легко установить основные характеристики настоящего изобретения и без отступления от его сущности и объема способен выполнять различные изменения и модификации настоящего изобретения для адаптации его к различным вариантам применения и условиям.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I'),



Формула (I'),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

m представляет собой целое число от 0 до 4;

X выбран из CH и N;

Y выбран из CH, S, O и N;

Z выбран из связи и CR<sup>7</sup>;

R<sup>1</sup> выбран из арила и гетероарила;

R<sup>2</sup> представляет собой моно- или бициклический гетероциклоалкил или моно- или бициклический гетероарил, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими R<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> выбран из:

алкила, необязательно замещенного SO<sub>2</sub>-алкилом,

алкоксиалкила,

алкоксиалкоксиалкила,

галогеналкила,

галогеналкоксиалкила,

циклоалкилалкила и

циклоалкоксиалкила;

каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из:

алкокси, необязательно замещенного R<sup>5</sup>,

алкиламино, необязательно замещенного R<sup>5</sup>,

диалкиламино, необязательно замещенного R<sup>5</sup>,

SO<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>,

алкилтио,

галогеналкокси,

циклоалкокси,

циклоалкилалкокси,

галогена,

алкила и

галогеналкила;

или два заместителя R<sup>4</sup> при смежных атомах углерода из R<sup>1</sup> взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из алкила, галогена, оксо, алкокси или алкоксиалкила;

каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из гидроксила, алкокси, амина, алкиламино,

диалкиламино, галогеналкокси и алкоксиалкокси;

каждый  $R^6$  независимо выбран из гидроксила, гидроксиалкокси, карбоксила, метилкарбоксила, карбоксилалкила, карбоксилалкокси, галогена, алкила, алкокси,  $SO_2R^{8b}$ ,  $C(=O)NHSO_2R^{8b}$ , гетероциклоалкила, циано и тетразолила;

$R^7$  выбран из водорода и галогена; и

каждый из  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо выбран из алкила, amino, алкиламино, диалкиламино;

где X и Y не представляют собой одновременно СН.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X выбран из СН и N;

Y выбран из СН и N; и

Z представляет собой СН.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой СН; Y представляет собой N; и Z представляет собой СН;

или X представляет собой N; Y представляет собой СН; и Z представляет собой СН;

или X представляет собой N; Y представляет собой N; и Z представляет собой СН.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой N; Y представляет собой N; и Z представляет собой СН.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^1$  представляет собой фенил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил.

6. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^1$  представляет собой фенил.

7. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^1$  представляет собой бициклический гетероарил.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$ , галогеналкокси, циклоалкокси, циклоалкилалкокси, галогена, алкила и галогеналкила;

или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из алкила, галогена, оксо, алкокси или алкоксиалкила;

каждый  $R^5$  независимо выбран из гидроксила, алкокси, amino, алкиламино, диалкиламино и галогеналкокси; и

m представляет собой целое число от 0 до 3.

9. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, галогеналкокси и галогена;

или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила;

и

$m$  представляет собой целое число от 0 до 3.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^3$  выбран из алкила, необязательно замещенного  $SO_2$ -алкилом, алкоксиалкила, галогеналкила, галогеналкоксиалкила, циклоалкилалкила и циклоалкоксиалкила.

11. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^3$  выбран из алкила, алкоксиалкила, галогеналкила и галогеналкоксиалкила.

12. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^3$  выбран из алкила и алкоксиалкила.

13. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^3$  представляет собой алкоксиалкил.

14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^2$  представляет собой моно- или бициклический гетероциклоалкил, который замещен одним или несколькими  $R^6$ ;

каждый  $R^6$  независимо выбран из гидроксила, карбоксила, карбоксилалкила, карбоксилалкокси,  $SO_2R^{8b}$ ,  $C(=O)NHSO_2R^{8b}$ , гетероциклоалкила и тетразолила; и

$R^{8b}$  выбран из алкила, amino, алкиламино, диалкиламино.

15. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^2$  представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, который замещен одним  $R^6$ ;

$R^6$  выбран из карбоксила, карбоксилалкила,  $C(=O)NHSO_2R^{8b}$ , гетероциклоалкила и тетразолила; и

$R^{8b}$  выбран из алкила, amino, алкиламино, диалкиламино.

16. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^2$  представляет собой пиперидинил, который замещен одним  $R^6$ ; и при этом

$R^6$  выбран из карбоксила, карбоксилалкила и гетероциклоалкила.

17. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы (IV),



Формула (IV),

или его фармацевтически приемлемую соль, где

$m$  представляет собой целое число от 0 до 3;

$R^2$  представляет собой моно- или бициклический гетероциклоалкил, который замещен одним или несколькими  $R^6$ ;

$R^3$  выбран из алкила, необязательно замещенного  $SO_2$ -алкилом, алкоксиалкила, алкоксиалкоксиалкила, галогеналкила, галогеналкоксиалкила, циклоалкилалкила и циклоалкоксиалкила;

каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$ , галогеналкокси, циклоалкокси, циклоалкилалкокси, галогена, алкила и галогеналкила;

или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из алкила, галогена, оксо, алкокси или алкоксиалкила;

каждый  $R^5$  независимо выбран из гидроксила, алкокси, амина, алкиламино, диалкиламино и галогеналкокси;

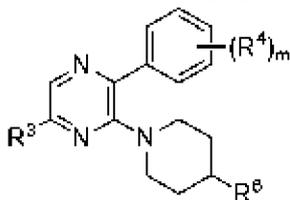
каждый  $R^6$  независимо выбран из гидроксила, карбоксила, карбоксилалкила, карбоксилалкокси,  $SO_2R^{8b}$ ,  $C(=O)NHSO_2R^{8b}$ , гетероциклоалкила и тетразолила; и

$R^{8b}$  выбран из алкила, амина, алкиламино, диалкиламино.

18. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^2$  представляет собой моноциклический гетероциклоалкил, который замещен одним  $R^6$ .

19. Соединение по п. 17 или п. 18, где соединение представляет собой соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль,



Формула (V).

20. Соединение по любому из пп. 17-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^3$  выбран из алкила, алкоксиалкила, галогеналкила и галогеналкоксиалкила;

каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, галогеналкокси и галогена;

или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила;

$R^6$  выбран из карбоксила, карбоксилалкила,  $C(=O)NHSO_2R^{8b}$ , гетероциклоалкила и тетразолила; и

$R^{8b}$  выбран из алкила, амина, алкиламино, диалкиламино.

21. Соединение по любому из пп. 17-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^3$  выбран из алкила и алкоксиалкила;

каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, галогеналкокси и галогена;  
или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила;  
и

$R^6$  выбран из карбоксила, карбоксилалкила и гетероциклоалкила.

22. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$m$  представляет собой целое число от 0 до 4;

$X$  выбран из  $CH$  и  $N$ ;

$Y$  выбран из  $CH$ ,  $S$ ,  $O$  и  $N$ ;

$Z$  выбран из связи и  $CR^7$ ;

$R^1$  выбран из арила и гетероарила,

$R^2$  представляет собой моно- или бициклический гетероциклоалкил или моно- или бициклический гетероарил, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими  $R^6$ ;

$R^3$  выбран из алкила, необязательно замещенного  $SO_2$ -алкилом, галогеналкила, галогеналкоксиалкила, циклоалкилалкила и циклоалкоксиалкила;

каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$ , галогеналкокси, циклоалкокси, циклоалкилалкокси и галогена;

или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из алкила, галогена, оксо, алкокси или алкоксиалкила;

каждый  $R^5$  независимо выбран из гидроксила, алкокси, амина, алкиламино, диалкиламино и галогеналкокси;

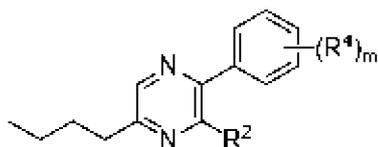
каждый  $R^6$  независимо выбран из гидроксила, гидроксилалкокси, карбоксила, метилкарбоксила, карбоксилалкила, карбоксилалкокси, галогена, алкила, алкокси,  $SO_2R^{8b}$ ,  $C(=O)NHSO_2R^{8b}$ , гетероциклоалкила, циано и тетразолила;

$R^7$  выбран из водорода и галогена; и

каждый из  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо выбран из алкила, амина, алкиламино, диалкиламино;

где  $X$  и  $Y$  не представляют собой одновременно  $CH$ .

23. Соединение по п. 22, где соединение представляет собой соединение формулы (II),



Формула (II),

или его фармацевтически приемлемую соль, где

$m$  представляет собой целое число от 0 до 3;

$R^2$  представляет собой моно- или бициклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими  $R^6$ ;

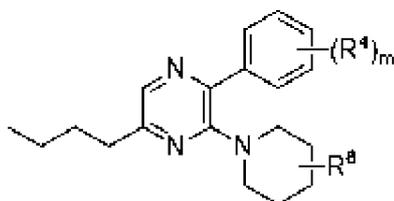
каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$  и галогена, или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила;

$R^5$  выбран из алкокси, amino, алкиламино и диалкиламино;

каждый  $R^6$  независимо выбран из карбоксила, карбоксилалкила, галогена, алкила,  $SO_2R^{8b}$ ,  $C(=O)NHSO_2R^{8b}$  и тетразолила; и

каждый из  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо выбран из алкила, amino, алкиламино, диалкиламино.

24. Соединение по п. 23, где соединение представляет собой соединение формулы (III),



Формула (III),

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$m$  представляет собой целое число от 0 до 3;

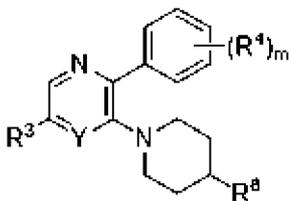
каждый  $R^4$  независимо выбран из алкокси, необязательно замещенного  $R^5$ ,  $SO_2R^{8a}$  и галогена; или два заместителя  $R^1$ , взятые вместе, образуют конденсированный гетероциклоалкил или конденсированный гетероарил;

$R^5$  выбран из алкокси, amino, алкиламино и диалкиламино;

$R^6$  выбран из карбоксила, карбоксилалкила, галогена, алкила,  $SO_2R^{8b}$ ,  $C(=O)NHSO_2R^{8b}$  и тетразолила; и

каждый из  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо выбран из алкила, amino, алкиламино, диалкиламино.

25. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы (VI),



Формула (VI),

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$m$  представляет собой целое число от 0 до 4;

$Y$  представляет собой N или CH;

$R^3$  выбран из:

$C_1$ - $C_6$ алкила, необязательно замещенного  $SO_2$ -( $C_1$ - $C_6$ алкил),

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила,  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;  
 каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из:  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, необязательно замещенного R<sup>5</sup>,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиламино, необязательно замещенного R<sup>5</sup>,  
 ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)-амино, необязательно замещенного R<sup>5</sup>,  
 SO<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилтио,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси,  
 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкокси,  
 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси,  
 галогена,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

или два заместителя R<sup>4</sup> при смежных атомах углерода из R<sup>1</sup> взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, галогена, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из гидроксила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиламино, ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиламино, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

R<sup>6</sup> выбран из -C(=O)ОН, -CH<sub>2</sub>C(=O)ОН, -C(=O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -C(=O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>8b</sup>, гетероциклоалкила и тетразолила;

каждый из R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиламино, ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)-амино.

26. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

m представляет собой целое число от 0 до 4;

Y представляет собой N или NH;

R<sup>3</sup> выбран из: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогеналкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, необязательно замещенного R<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиламино, необязательно замещенного R<sup>5</sup>, ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)-амино, необязательно замещенного R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8a</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

или два заместителя R<sup>4</sup> при смежных атомах углерода из R<sup>1</sup> взяты вместе с образованием конденсированного гетероциклоалкила или конденсированного гетероарила,

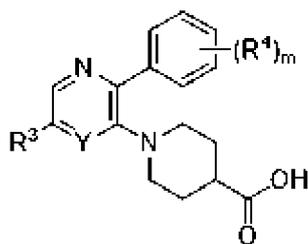
любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, галогена, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из гидроксила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиламино, ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)-амино, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

R<sup>6</sup> выбран из -C(=O)OH, -CH<sub>2</sub>C(=O)OH, -C(=O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, -C(=O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>8b</sup> и тетразолила;

каждый из R<sup>8a</sup> и R<sup>8b</sup> независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиламино, ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)-амино.

27. Соединение по п. 25, где соединение представляет собой соединение формулы (VI-1),



Формула (VI-1),

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

m представляет собой целое число от 0 до 4;

Y представляет собой N или CH;

R<sup>3</sup> выбран из: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогеналкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

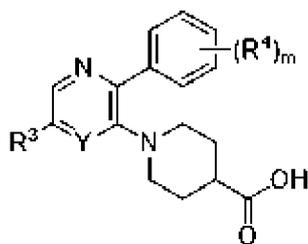
каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, необязательно замещенного R<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиламино, необязательно замещенного R<sup>5</sup>, ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)-амино, необязательно замещенного R<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

или два заместителя R<sup>4</sup> при смежных атомах углерода из R<sup>1</sup> взяты вместе с образованием конденсированного 5-членного гетероциклоалкила или конденсированного 5-членного гетероарила, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, галогена, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

и

каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из гидроксила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкиламино, ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)-амино, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси.

28. Соединение по п. 25, где соединение представляет собой соединение формулы (VI-2),



Формула (VI-2),

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$m$  представляет собой целое число от 0 до 4;

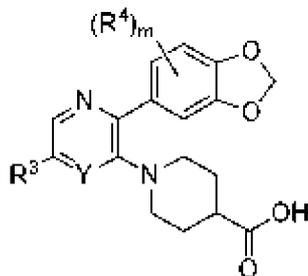
$Y$  представляет собой N или CH;

$R^3$  выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила и  $(C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила;

каждый  $R^4$  независимо выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкокси, галогена,  $C_1$ - $C_4$ алкила и  $C_1$ - $C_4$ галогеналкила;

или два заместителя  $R^4$  при смежных атомах углерода из  $R^1$  взяты вместе с образованием конденсированного 5-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 атома O, или конденсированного 5-членного гетероарила, содержащего 1 атом O и 0 или 1 атом N, любой из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими из  $C_1$ - $C_4$ алкила, галогена,  $C_1$ - $C_4$ алкокси или  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_1$ - $C_4$ алкила.

29. Соединение по п. 25, где соединение представляет собой соединение формулы (VI-3),



Формула (VI-3),

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

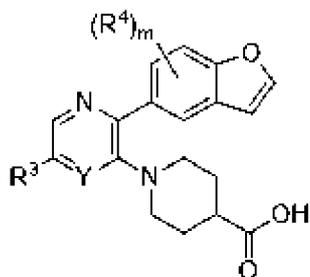
$m$  представляет собой целое число от 0 до 2;

$Y$  представляет собой N или CH;

$R^3$  выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила и  $(C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила; и

каждый  $R^4$  независимо выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкокси, галогена,  $C_1$ - $C_4$ алкила и  $C_1$ - $C_4$ галогеналкила.

30. Соединение по п. 25, где соединение представляет собой соединение формулы (VI-4),



Формула (VI-4),

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

$m$  представляет собой целое число от 0 до 2;

$Y$  представляет собой N или CH;

$R^3$  выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила и  $(C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_1$ - $C_6$ алкила; и

каждый  $R^4$  независимо выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкокси, галогена,  $C_1$ - $C_4$ алкила и  $C_1$ - $C_4$ галогеналкила.

31. Соединение по п. 29 или п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль, где:  $m$  равняется 0 или 1; и

$R^4$  выбран из:  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_4$ галогеналкокси и галогена.

32. Соединение по любому из пп. 25-31 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^3$  выбран из:  $C_3$ - $C_6$ алкила,  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила,  $C_3$ - $C_6$ галогеналкила и  $(C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила.

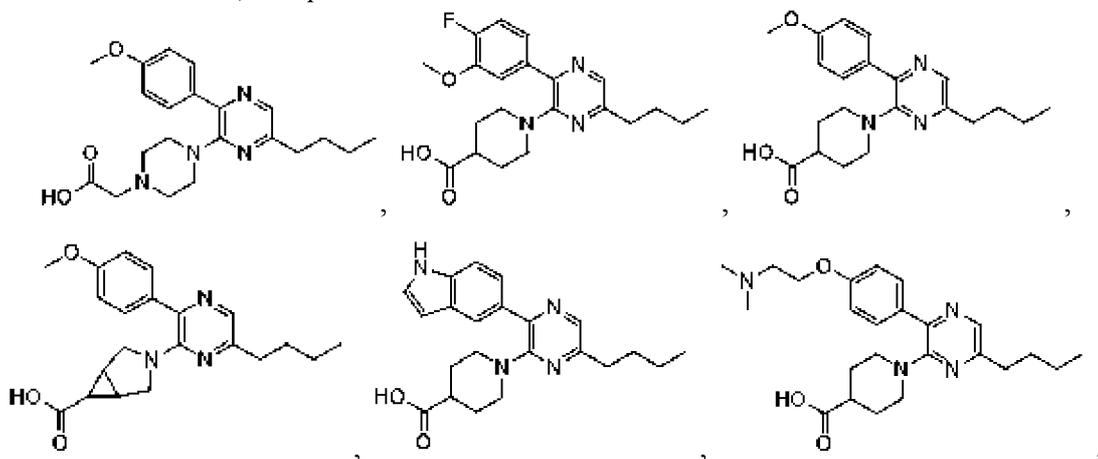
33. Соединение по любому из пп. 25-31 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^3$  выбран из:  $(C_1$ - $C_4$ алкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила и  $(C_1$ - $C_4$ галогеналкокси)- $C_3$ - $C_6$ алкила.

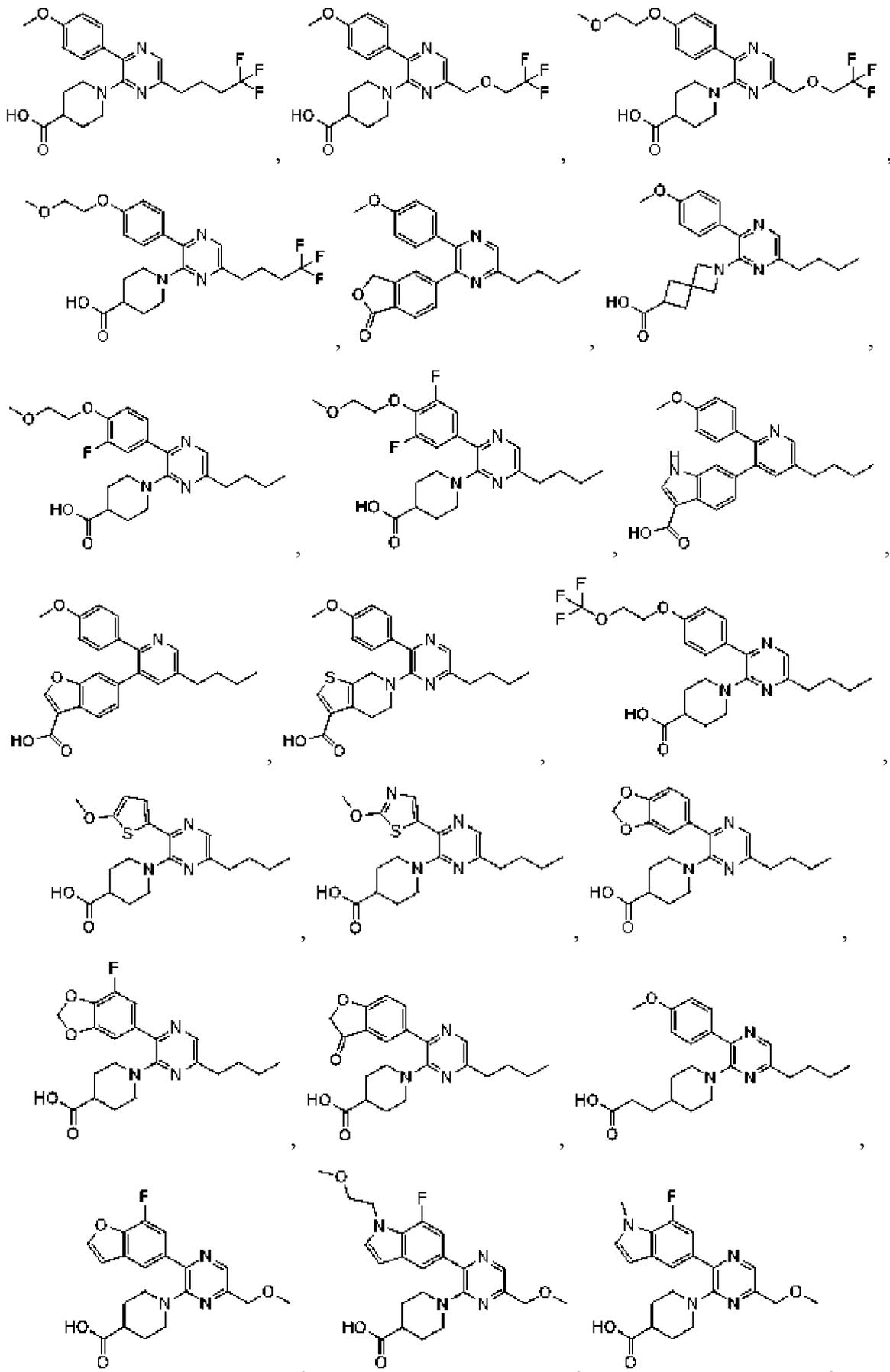
34. Соединение по любому из пп. 25-33 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

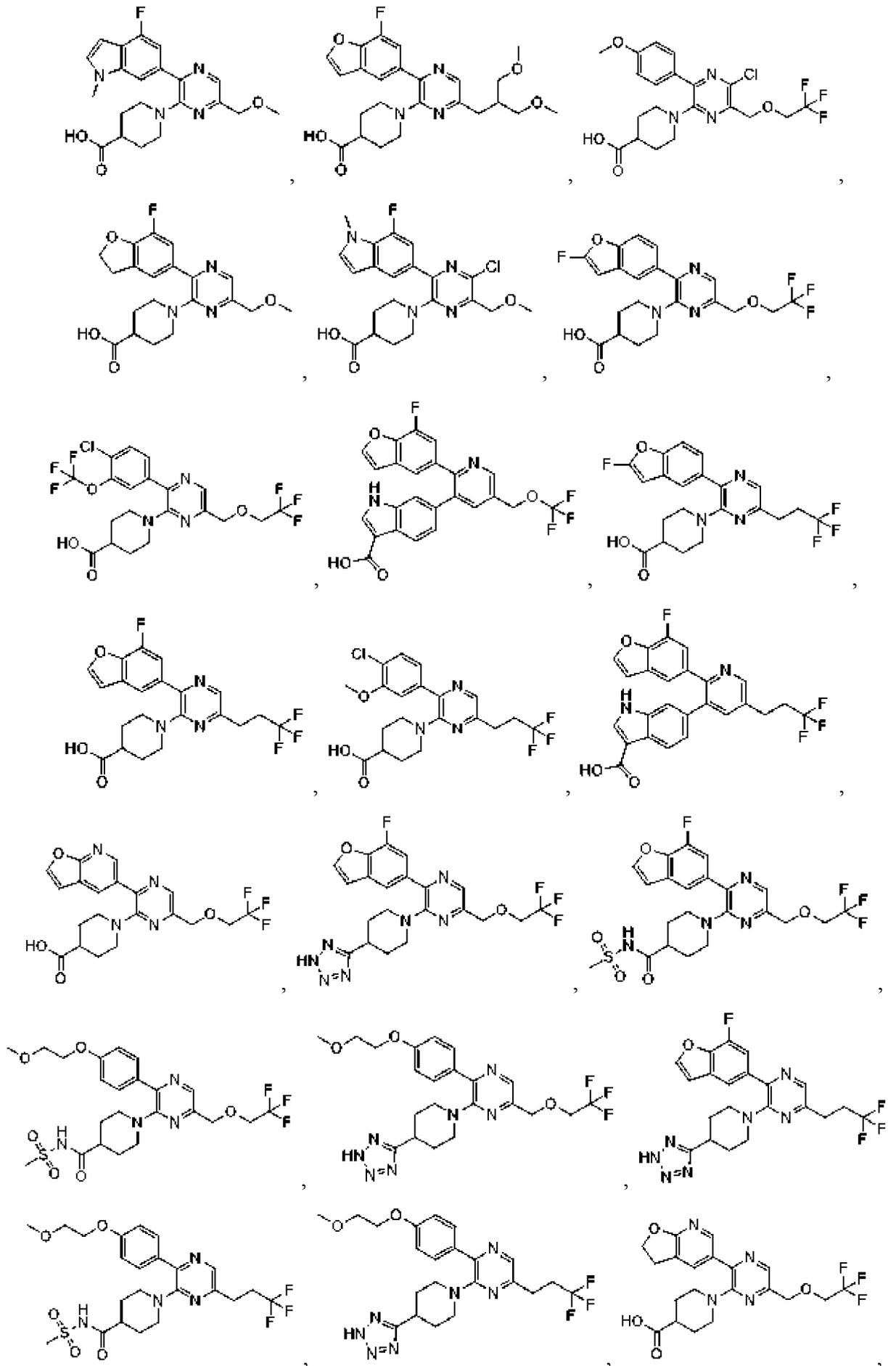
$Y$  представляет собой N.

35. Соединение, выбранное из:



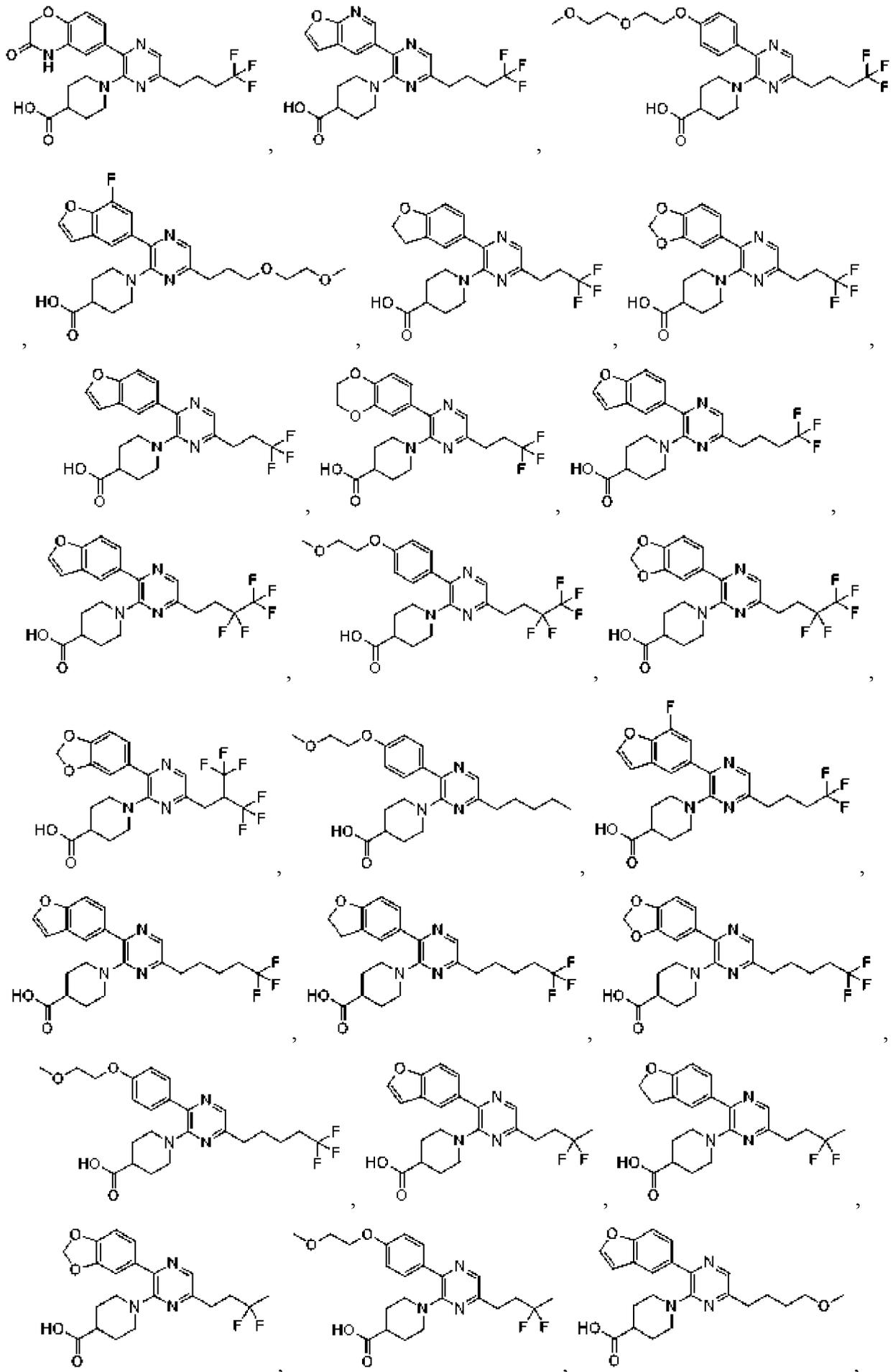




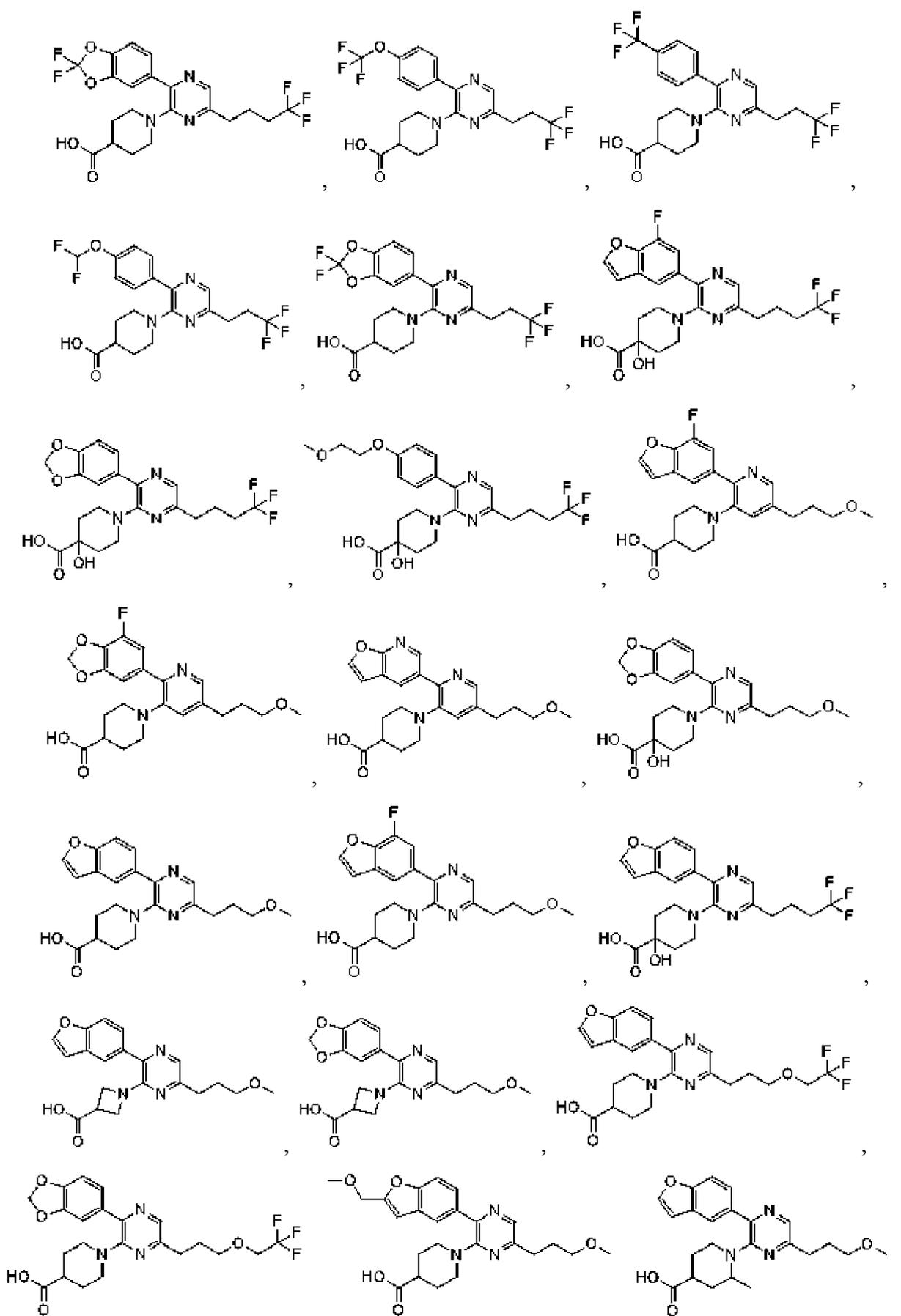




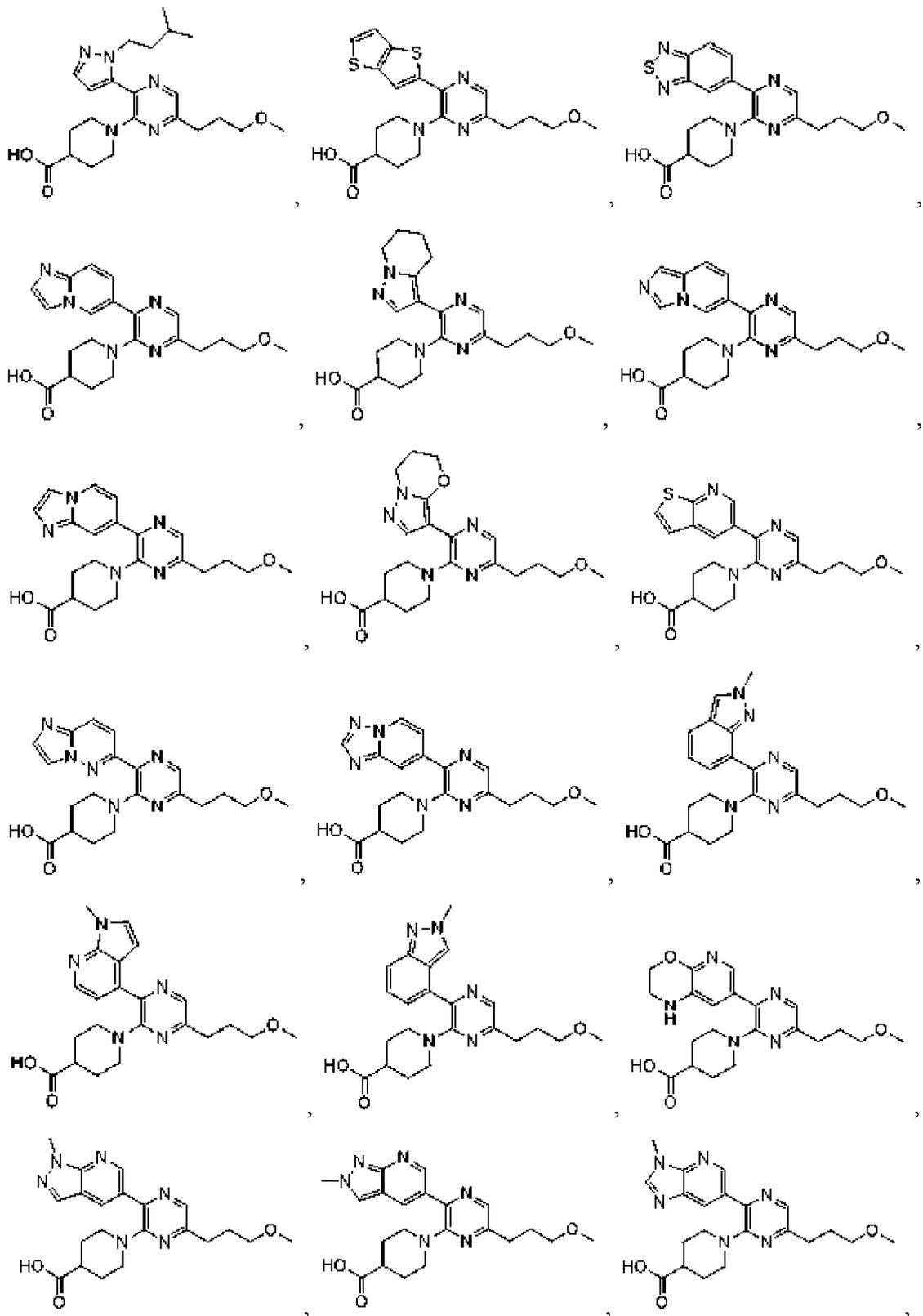
















для применения в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения или лечения заболевания или состояния, облегчаемого посредством ингибирования GLUT9.

40. Способ ингибирования GLUT9, включающий приведение GLUT9 в контакт с соединением по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемой солью.

41. Способ лечения GLUT9-опосредованного заболевания у млекопитающего, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему, нуждающемуся в этом.

42. Способ по п. 41, где указанное заболевание выбрано из гиперурикемии, подагры и неконтролируемой подагры, включая сопутствующие нарушения и ассоциированные заболевания.

43. Способ лечения GLUT9-опосредованного заболевания у млекопитающего, включающий введение:

терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемой соли и

другого терапевтического средства

млекопитающему, нуждающемуся в этом.

44. Способ по п. 43, где указанное другое средство выбрано из ингибиторов синтеза мочевой кислоты, урикозурических средств и средств, катаболизирующих мочевую кислоту.

45. Способ по п. 44, где указанное урикозурическое средство выбрано из пробенецида, лесинурада, бензбромарона и сульфинпиразона.

46. Способ по п. 44, где указанный ингибитор синтеза мочевой кислоты выбран из аллопуринола и фебуксостата.

47. Способ по п. 44, где указанное средство, катаболизирующее мочевую кислоту, представляет собой пэглотиказу.

48. Способ по п. 43, где указанное другое средство представляет собой колхицин.

49. Способ снижения уровней мочевой кислоты в крови у млекопитающего, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемой соли млекопитающему, нуждающемуся в этом.

По доверенности

**Фигура 1.**

1 gttggctcta gggctggcac caggcactgg aattaaacat tctggactcc agaggggcat  
61 gaaaactctt cctgaaggag atgcagagga agattcgaac tggaggaaaa cctaaaata  
121 aacaataaca acaaaagttc aaaacctgaa aagtgaacca tgaagctcag taaaaggac  
181 cgaggagaag atgaagaaag tgattcagcg aaaaagaaat tggactggtc ctgctcctc  
241 ctctggcct cctcgcggg cgccttggc tctccttcc tctacggcta caacctgtc  
301 gtggtgaatg ccccccccc gtacatcaag gccctttaca atgagtcacg ggaaagaagg  
361 catggacgtc caatagacc agacactctg actttgctct ggtctgtgac tgttccata  
421 ttcgccatcg gtggacttgt ggggacgta attgtgaaga tgattggaaa ggttctggg  
481 aggaagcaca ctttctggc caataatggg ttgcaattt ctgctgcatt gctgatggc  
541 tgctcctcc aggcaggagc ctttgaaatg tcatcgtgg gacgcttcat catgggcata  
601 gatggaggcg tgcctcag tgtgctccc atgtacctt gtgagatct accaaggag  
661 atccgtgget ctctggggca ggtgactgcc atctttatct gcattggcgt gttcactgg  
721 cagctctgg gctgcccga gctgctggga aaggagagta cctggccata cctgtttga  
781 gtgattgtg tcctgccgt tgcagctg ctgagcctc ctttctcc ggacagcca  
841 cgtacctgc tcttgagaa gcaaacgag gcaagagctg taaaagcct ccaaacgtc  
901 ttgggtaaag cagacgttc ccaagagta gaggaggtcc tggctgagag ccgcgtgag  
961 aggagatcc gctgtgtc cgtgctggag ctgctgagag ctccctact ccgctggcag  
1021 gtggtaccg tgattgtcac catggcctgc taccagctct gtggcctcaa tgcaatttg  
1081 ttctatacca acagcatctt tggaaaagct gggatcctc cggcaaagat cccatactc  
1141 acctgagta cagggggcat cgagactttg gctgccgtct tctctggtt ggtcattgag  
1201 cacctgggac ggagaccct cctcattggt ggtttgggc tcatggcct cttcttggg  
1261 accctacca tcacgtgac cctgcaggac cacgccccct ggtccccct cctgagtac  
1321 gtgggcattc tggccatcat cgcctcttc tgcagtgggc caggtggcat cccgttcat  
1381 ttgactggtg agttctcca gcaatctcag cggccggtg ccttcatcat tgcaggcacc  
1441 gtcaactggt tctccaactt tctgttggg ctctcttcc cattcattca gaaaagtctg  
1501 gacacctact gtttctagt ctttctaca atttgatca caggtgctat ctacctgat  
1561 tttgtgctgc ctgagaccaa aaacagaacc tatgcagaaa tcagccagc atttccaaa  
1621 aggaacaaag catacccacc agaagagaaa atcgactcag ctgtcactga tgtaagata  
1681 aatggaagge ctaacaagt tctcctcc acgttggaaca attatgcaa aaacaggatt  
1741 gtctacatgg atgatctcac tttcaggaa acttaaaatt taccattat tgggaagctt  
1801 aatgaattg aagctatgca agtctttat attattaaat atttaaaagt aaacctgtac  
1861 taatctaaaa aaaaaaaaaa aaaaa

**Фигура 2.**

MARKQNRNSKELGLVPLTDDTSHAGPPGPRALLECDHLRSGVPGRRRKDWSCSL  
LVASLAGAFGSSFLYGYNLSVVNAPTPYIKAFYNESWERRHGRPIDPDTLTLWSVT  
VSIFAIGGLVGTIVKMIGKVLGRKHTLLANNGFAISAALLMACSLQAGAFEMLIVGR  
FIMGIDGGVALSVLPMYLSSEISPKAIRGSLGQVTAIFICIGVFTGQLLGLPELLGKESTW  
PYLFGVIVVPAVVQLLSLPFLPDSPRYLLLEKHNEARAVKAFQTFLGKADVSQEVVEE  
VLAESRVQRSIRLVSVLELLRAPYVRWQVVTVIVTMACYQLCGLNAIWFYTNISIFGK  
AGIPPAKIPYVTLSTGGIETLAAVFSGLVIEHLGRRPLLIGGFGLMGLFFGTLTITLTLQ  
DHAPWVPYLSIVGILAIIASFCSGPGGIPFILTGEFFQQSQRPAAFIAGTVNWLNSFAV  
GLLFPFIQKSLDTCFLVFATICITGAIYLYFVLPETKNRITYAEISQAFSKRNKAYPPEE  
KIDSAVTDGKINGRP

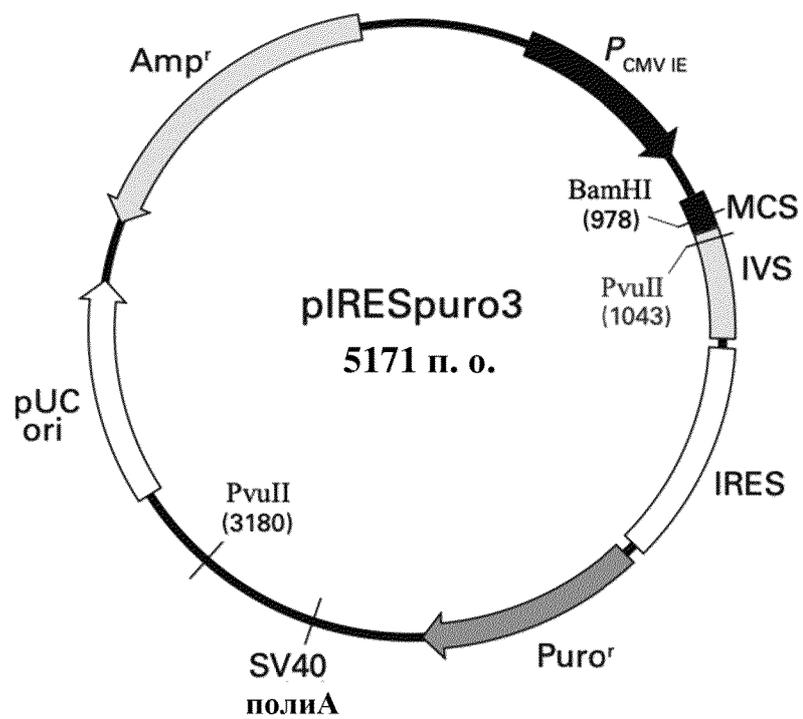
## Фигура 3.

1 gccccgagtc tgtgaagcct agccgctggg ctggagaagc cactgtgggc accaccgtgg  
 61 gggaacagg cccgttcccc ttgacctttt gccttgggcc agcctttgtg aagtgggccc  
 121 ctcttttggg ccccttgagt aggttccatg gcattttctg aactcctgga cctcgtgggt  
 181 ggcttgggca ggttccaggt tctccagacg atggctctga ttgtctccat catgtggctg  
 241 tgtaccaga gcatgctgga gaacttctg gccgccgtgc ccagccaccg ctgctgggca  
 301 cccctcctgg acaacagcac ggctcaggcc agcctcctag ggagcttgag tctgaggcc  
 361 ctctggcta ttccatccc gccgggcccc aaccagaggc cccatcagtg ccgccgttc  
 421 cgcagccac agtggcagct ctggacccc aatgccacgg ccaccagctg gagcgaggcc  
 481 gacacggagc cgtgtgtgga ttgctgggtc tatgaccgca gcatttcaac ctccacaate  
 541 gtggccaagt ggaacctcgt gtgtgactct cacgctctga agcccatggc ccagtccatc  
 601 tacctggctg ggattctggt gggagctgct gcgtgcggcc ctgcctcaga caggtttggg  
 661 cgcaggctgg tgctaacctg gagctacctt cagatggctg tgatgggtac ggcagctgcc  
 721 ttegccctg ccttccccgt gtactgcctg ttccgttcc tgttggcctt tggctggca  
 781 ggcgtcatga tgaacacggg cactctctg atggagtgga cggcggcacg ggccccgacc  
 841 ttggtgatga ccttgaacte tctgggcttc agcttcggcc atggcctgac agctgcagtg  
 901 gcctacggtg tgcgggactg gacactgctg cagctggtgg tctcggctcc ctcttctc  
 961 tgettttgt actcctggtg gctggcagag tggcacgat ggctctcac cacaggeagg  
 1021 ctggattggg gcttcagga gctgtggagg gtggctgcca tcaacggaaa gggggcagtg  
 1081 caggacacc tgaccttga ggtcttctt tcagccatgc gggaggagct gagcatgggc  
 1141 cagcctctg ccagcctggg caccctgctc cgcctgccc gactgcgctt ccggacctg  
 1201 atctccagt tgtgctggtt cgccttggc ttaccttct tggcctggc cctggacctg  
 1261 caggccctgg gcagcaacat ctctctctc caaatgtca ttggtctctt ggacatccc  
 1321 gccaatgag gcgcctgct gctgctgagc cactgggcc gccgccccac gctggccgca  
 1381 tccctgttgc ttggggggct ctgcattctg gccaacacgc ttgtgcccc cgaatgggg  
 1441 gctctgcct cagccttggc cgtgctgggg ctgggggggg ttgggggctgc ctccacctg  
 1501 atccacct acagcagca gctcttccc actgtctca ggatgacggc agtgggctt  
 1561 ggccagatgg cagcccgtgg aggagccatc ctggggcctc ttgtccggct gctgggtg  
 1621 catggccctt ggctgccc tctggtgtat gggacggtgc cagtctgag ttgcttggcc  
 1681 gactgctt tgcccagac ccagagctt ccgctgccc acaccatcca agatgtcag  
 1741 aaccagcag taaagaagg aacacatggc acgctgggga actctgtctt aaaatccaca  
 1801 cagttttagc ctctgagga acctcagat ggacggctc aggaagagac ttcttctgt  
 1861 ctctggagaa ggcaggagga aagcaaagac ctccatttc agaggcccag aggtgcct  
 1921 ctgaggtccc cacttcccc cagggtgccc cctccaggtg agcctgccc ctctcacagt  
 1981 ccaaggggcc ccttcaata ctgaagggga aaaggacagt ttgattggca ggaggtgacc  
 2041 cagtgcacca taccctgcc ctgccctgt ggcttcggag agcagagggg tcaggcccag  
 2101 gggaacgagc ttgcccctg aacctctgc ttactcgc actgccatt gtccccccac  
 2161 accgtccac ctgcccagag ctgagagta accaccatcc atggtaaga cctctcctag  
 2221 ctccacaaa gcagtagagt ctgctcca cagcttacc cagaagcct gtaagcctgg  
 2281 cccctggccc ctcccctgt cctccagc ctccagcc tgcgccac atctctgcc  
 2341 tctgtcccc ttcccacct cactcctgac cactccact taacccccaa acccagccc  
 2401 cttccaggg gtccagggcc agcctgagat gccctgaaa ctctacca cagttacagc  
 2461 cacaagcctg ctctccca cctgccagc ctatgagtt ccagaggggt ggggcagtc  
 2521 catgaccca tgcccagct cccacacag cgtgggcca gagaggcatt ggtgcgaggg  
 2581 attgaataaa gaaacaaatg aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa  
 2641 aa

**Фигура 4.**

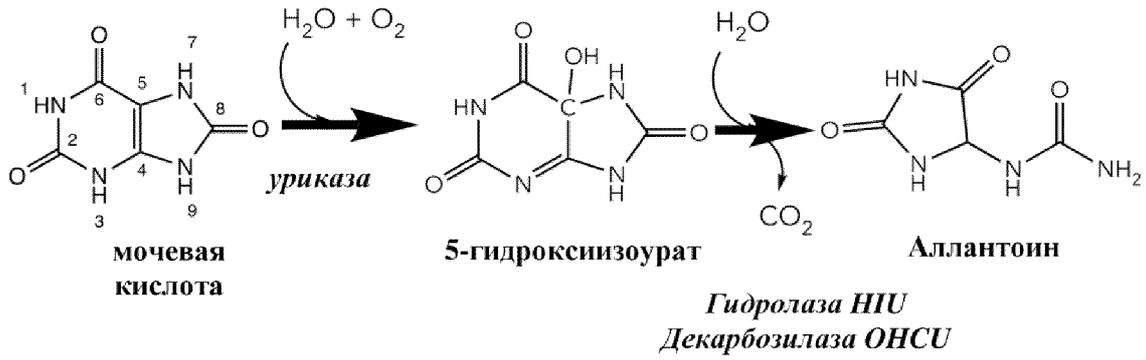
MAFSELDDLVGGLGRFQVLQTMALMVSIMWLCTQSMLNFSAAVPSHRCWAPLLD  
NSTAQASILGSLSPALLAISIPPGPNQRPHQCRRFRQPQWQLLDPNATATSWSEADT  
EPCVDGWVYDRSIFTSTIVAKWNLVCDSHALKPMAQSIYLAGILVGAAACGPASDRF  
GRRLVLTWSYLQMAVMGTAAAFAPAFPVYCLFRFLLAFVAGVMMNTGTLLMEW  
TAARARPLVMTLNSLGFSGHGLTAAVAYGVRDWTLLQLVVSVPFFLCFLYSWWL  
AESARWLLTTGRLDWGLQELWRVAAINGKГAVQDTLTPEVLLSAMREELSMGQPP  
ASLGTLLRMPGLRFRTCISTLCWFAGFTFFGLALDLQALGSNIFLLQMFIGVVDIPAK  
MGALLLSHLGRRPTLAASLLLAGLCILANTLVPHEMGALRSALAVLGLGGVGAAF  
TCITYSSELFPTVLRMTAVGLGQMAARGGAILGPLVRLLGVHGPWLPLL VYGTVPV  
LSGLAALLLPETQSLPLPDTIQDVQNQAVKKATHGTGNSVLKSTQF

Фигура 5.





Фигура 7.



Фигура 8.

## Информация по целевой ORF

Версия RefSeq	XM_001826146.2
Организм	Aspergillus oryzae R1B40
Определение	Уриказа Aspergillus oryzae R1B40, мРНК

## Информация по целевой ORF

Эпитоп	DYKDDDDK
Отбор в бактериях	AMP <sup>R</sup>
Отбор у млекопитающих	Neo <sup>R</sup>
Вектор	pcDNA3.1+/C-(K)DYK

