

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201991731 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки  
2018.01.29

(51) Int. Cl. *C07D 295/185* (2006.01)  
*C07D 405/12* (2006.01)  
*C07D 295/155* (2006.01)  
*A61K 31/496* (2006.01)  
*A61K 31/4427* (2006.01)  
*A61P 37/02* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)  
*A61P 3/00* (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ ROR-ГАММА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 17305090.7

(32) 2017.01.27

(33) EP

(86) PCT/EP2018/052161

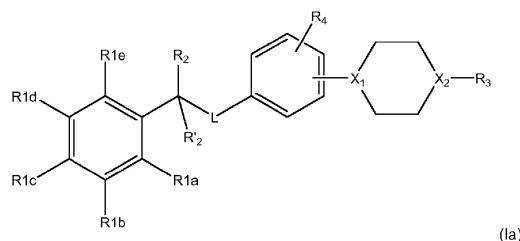
(87) WO 2018/138354 2018.08.02

(71) Заявитель:  
ЖЕНФИТ (FR)

(72) Изобретатель:  
Деломель Жан-Франсуа, Перспикас  
Энрико, Майд Заухер, Паррош Пэгги,  
Вальчак Роберт, Бонне Паскаль, Фога  
Жад (FR)

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

(57) В изобретении предложены новые соединения формулы (Ia), которые являются модуляторами ROR-гамма. Эти соединения и фармацевтические композиции, включающие их, являются подходящими средствами для лечения любого заболевания, при котором модуляция ROR-гамма оказывает терапевтическое действие, например, при аутоиммунных заболеваниях, аутоиммунно-ассоциированных заболеваниях, воспалительных заболеваниях, нарушениях обмена веществ, фиброзных заболеваниях или холестатических заболеваниях.



A1

201991731

201991731

A1

**МОДУЛЯТОРЫ ROR-ГАММА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые являются модуляторами ROR-гамма, и фармацевтическому применению таких соединений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Родственный рецепторам ретиноевой кислоты орфанный рецептор  $\gamma$  (ROR $\gamma$ ) является представителем подсемейства ROR ядерных рецепторов, которое включает три гена; RORA, RORB и RORC (также известный как ROR $\gamma$ ). Ген ror $\gamma$  кодирует две изоформы, ROR $\gamma$ 1 и ROR $\gamma$ 2 (также называемый ROR $\gamma$ t). ROR $\gamma$ 1 преимущественно экспрессируется в скелетной мышце и некоторых других тканях, включающих поджелудочную железу, тимус, предстательную железу, печень и яичко (Hirose et al., 1994; Ortiz et al., 1995). ROR $\gamma$ t ограничен несколькими различными типами иммунных клеток (He et al., 1998). Эта специфическая для иммунной системы изоформа (ROR $\gamma$ t) является ключевым фактором транскрипции, определяющим линию дифференцировки для программы дифференцировки Т-хелперных клеток типа 17 (Th17), субпопуляции CD4+ Т-хелперов и наиболее важных клеток в продукции многих воспалительных цитокинов, таких как IL-17A, IL-17F, IL-22 и IL-23, которые считаются важными патогенными факторами при многих иммунопатологических и воспалительных заболеваниях. Во время патологического процесса Th17 активированы и ответственны за рекрутинг других типов воспалительных клеток, таких как нейтрофилы, опосредующие патологию в целевых тканях (Korn et al., 2009). ROR $\gamma$ t также способен индуцировать IL-17A и IL-17F в наивных CD4+ Т-хелперных, NKT и iNKT-клетках (Rachitskaya et al., 2008),  $\gamma\delta$ T-клетках (Murdoch & Lloyd, 2010), CD8+ Т-клетках (Liu et al., 2007) и CD4-CD8+TCRab+Т-клетках (Crispin et al., 2008). ROR $\gamma$ t также экспрессируется в LT $\alpha$ i-клетках (Eberl et al., 2004), которые являются основными в развитии лимфоидных органов, таких как лимфатический узел и Пейерова бляшка (Lipp & Muller, 2004), и необходим для их развития.

Было показано, что повышенная экспрессия ROR $\gamma$ t в наивных CD4<sup>+</sup> T-клетках направляет индукцию и развитие Th17 клеток. Напротив, недостаточность ROR $\gamma$ t у мышей полностью нарушает дифференцировку Th17 клеток и вызывает резистентность к развитию таких аутоиммунных заболеваний, как экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (EAE), модель рассеянного склероза (Dang et al., 2011; Yang et al., 2008), или экспериментальный аутоиммунный миокардит (EAM) (Yamashita et al., 2011). Аналогичным образом, мыши, не имеющие IL-17, устойчивы к развитию EAE и коллаген-индуцированному артриту (CIA), модели ревматоидного артрита. Нейтрализация IL-17 направленно взаимодействующим антителом подавляет аутоиммунное воспаление, повреждение сустава и разрушение кости (Furuzawa-Carballeda et al., 2007; Lubberts et al., 2004; Stockinger et al., 2007). Кроме того, блокирование пути Th17 продемонстрировало хорошую эффективность у пациентов с некоторыми хроническими воспалительными заболеваниями. Например, моноклональное антитело против p40, устекинумаб (Stelara), которое направленно воздействует на Th17 и Th1 через IL-23 и IL-12, соответственно, было одобрено для лечения умеренного или тяжелого бляшечковидного псориаза у взрослых больных и показало клиническую (фаза IIb) эффективность у пациентов с рефрактерной формой болезни Крона (Tuskey & Behm, 2014).

Низкомолекулярные модуляторы ROR $\gamma$ t оказывают терапевтическое действие в доклинических моделях заболеваний. В частности, соединения TMP778 и SR1001 были эффективными в моделях псориаза и рассеянного склероза, соответственно, при введении путем инъекции (Skepner et al., 2014; Solt et al., 2011). Недавно компания Vitae Pharma сообщила, что низкомолекулярный обратный агонист ROR $\gamma$ t, VTP-43742, уменьшал оценку Индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI) и уровни IL-17 в плазме по сравнению с плацебо у больных псориазом средней или тяжелой степени.

Таким образом, модуляция активности ROR $\gamma$ t приводит к модуляции IL-17-зависимых иммунных и воспалительных реакций.

В настоящее время имеется значимое подтверждение того, что

компонент ROR $\gamma$ t/IL-17 тесно связан с целым рядом хронических воспалительных заболеваний, таких как рассеянный склероз (РС), псориаз, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), ревматоидный артрит (РА), увеит и заболевания легких. Также ожидается, что соединения, способные модулировать активность ROR $\gamma$ t, обеспечат терапевтическую эффективность при лечении многочисленных заболеваний, включающих аутоиммунные, воспалительные, фиброзные и холестатические нарушения, такие как астма, анкилозирующий спондилит, аутоиммунную кардиомиопатию, аутоиммунный гепатит, болезнь Крона, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет 1-го типа, красную волчанку, волчаночный нефрит, рассеянный склероз, псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, язвенный колит, миокардит, фиброз легких (идиопатический фиброз, интерстициальное заболевание, кистозный фиброз и прогрессирующий массивный фиброз), неалкогольную жировую болезнь печени (НЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и алкогольный стеатогепатит (АСГ), фиброз сердца и миокардиальный и эндомиокардиальный фиброз, артериальный фиброз, атеросклероз/рестеноз, фиброз кишечника (возникает, например, при болезни Крона и коллагенозном колите), фиброз почек, склеродермию и системный склероз, первичный билиарный холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), билиарную артезию, прогрессирующий наследственный внутрипеченочный холестаз (ПНВХ), гепатит (гепатит А, гепатит В, гепатит С).

В настоящем изобретении описаны новые модуляторы ROR $\gamma$ t, их получение и их применение в терапии, в частности, при лечении иммунных, воспалительных, метаболических, фиброзных и холестатических заболеваний.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Обратные агонисты ROR $\gamma$  были предложены в публикации Skerper et al., 2014, где было предположительно указано, что соединение Т было эффективным в модели псориаза при введении инъекцией.

Недавно, были представлены данные из клинического исследования для подтверждения концепции Фазы 2а с обратным агонистом ROR $\gamma$ t (VTP-43742) (пресс-релиз Vitae Pharma). VTP-

43742 продемонстрировал четкий сигнал эффективности у пациентов в группе дозы 350 мг, достигая 24-процентного снижения оценки Индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI) в сравнении с плацебо. В группе дозы 700 мг пациенты достигли 30 процентов снижения оценки PASI в сравнении с плацебо.

Таким образом, в настоящем изобретении предложены новые соединения, которые являются модуляторами ROR $\gamma$  и имеют следующую формулу (I) или (Ia):

В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, включающие соединения формулы (I) или (Ia), поскольку они модулируют ROR $\gamma$  *in vitro* и в клеточных моделях, что указывает на то, что эти соединения обладают свойствами, представляющими фармацевтический интерес. Таким образом, другие объекты изобретения включают способы лечения, включающие введение указанной фармацевтической композиции для лечения ROR $\gamma$ -ассоциированных заболеваний, таких как аутоиммунные, воспалительные заболевания, метаболические, фиброзные и холестатические заболевания.

В настоящем изобретении также предложено соединение формулы (I) или (Ia) для применения в качестве лекарственного средства.

В настоящем изобретении также предложено соединение формулы (I) или (Ia) для применения в способе лечения ROR $\gamma$ -ассоциированных заболеваний.

Другие объекты настоящего изобретения, включая предпочтительные соединения формулы (I) или (Ia), способы получения соединений формулы (I) или (Ia) и предпочтительные медицинские применения или способы, в комбинации с другими соединениями или нет, представлены в Подробном описании.

#### ОПИСАНИЕ ФИГУР

##### Сокращения, используемые на фигурах и в тексте:

- ACLF острая печеночная недостаточность на фоне хронической
- ADME абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция
- ALF острая печеночная недостаточность
- АСГ Алкогольный стеатогепатит
- BINAP 2,2'-Бис (дифенилфосфино) -1,1'-бинафталин
- BOC тБутилоксикарбонил

- CD кластер дифференцировки
- CDC13 дейтерированный хлороформ
- CFA полный адъювант Фрейнда
- CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Дихлометан
- CIA коллаген-индуцированный артрит
- КМЦ Карбоксиметилцеллюлоза
- CNS Консервативная не кодирующая последовательность
- ХОБЛ хроническая обструктивная болезнь легких
- Соед: Соединение
- Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> Карбонат цезия
- DavePhos 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино) бифенил
- DMAP 4-(Диметиламино) пиридин
- DMEM модифицированная по Дульбекко среда Игла
- ДМФА Диметилформамид
- ДМСО Диметилсульфоксид
- eADME Начальная абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция
- EAE Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит
- EAM Экспериментальный аутоиммунный миокардит
- EDCI.HCl Гидрохлорид N-этил-N'-(3-Диметиламинопропил) карбодиимида
- ЭДТА этилендиаминтетрауксусная кислота
- экв эквивалент
- Et<sub>2</sub>O Диэтиловый эфир
- Et<sub>3</sub>N Триэтиламин
- EtOAc Этилацетат
- EtOH Этанол
- HCl Соляная кислота
- ВЭЖХ Высокоэффективная жидкостная хроматография
- ВЗК Воспалительное заболевание кишечника
- IC<sub>50</sub> Концентрация полумаксимального ингибирования
- IL-12 интерлейкин 12
- IL-17 интерлейкин 17
- IL-23 интерлейкин 23
- IUPAC Международный союз теоретической и прикладной химии
- K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> карбонат калия
- ЖХ-МС Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
- LiOH Гидроксид лития
- MeOH Метанол
- мг миллиграмм
- MgSO<sub>4</sub> Сульфат магния
- мин минута
- мл миллилитр

- мкл микролитр
- MOG Миелин-олигодендроцитарный гликопротеин
- Тп точка плавления
- Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> Карбонат натрия
- НЖБП неалкогольная жировая болезнь печени
- NaHCO<sub>3</sub> Бикарбонат натрия
- NaN<sub>3</sub> азид натрия
- NaOH гидроксид натрия
- НАСГ Неалкогольный стеатогепатит
- NH<sub>4</sub>Cl хлорид аммония
- ЯМР ядерный магнитный резонанс
- NR Ядерный рецептор
- ПБХ первичный билиарный холангит
- ПЦР Полимеразная цепная реакция
- 
- Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> Трис (дибензилиденацетон) дипалладий (0)
- РМА Форбол-12-миристат-13-ацетат
- м.д. миллионные доли
- ПСХ первичный склерозирующий холангит
- РА ревматоидный артрит
- ROR Родственный рецепторам ретиноевой кислоты орфанный рецептор
- RPMI среда Roswell Park Memorial Institute
- кт комнатная температура
- нас. насыщенный
- ССВО синдром системного воспалительного ответа
- SPF беспатогенный
- Th17 Т-хелпер 17
- ТГФ Тетрагидрофуран
- ТСХ Тонкослойная хроматография
- УФ ультрафиолетовый
- XPhos Дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

**фиг. 1 и 2–Промежуточные соединения для синтеза Соединений формулы (I) или (Ia)**

Промежуточные соединения независимо получены для синтеза соединений формулы (I) или (Ia): например, 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]уксусная кислота **Пр.1** (Фигура 1A), 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]уксусная кислота **Пр.4** (Фигура 1B), 2-(5-{4-[(трет-бутокси) карбонил]пиперазин-1-ил}-2-фторфенил)уксусная кислота **Пр.6** (Фигура 1C), 2-(5-{4-[(трет-бутокси) карбонил]пиперазин-1-ил}-2-метилфенил)уксусная кислота **Пр.8** (Фигура 1D), 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-

уксусная кислота **Пр.11** (Фигура 1Е), 2-[2-фтор-5-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)фенил]уксусная кислота **Пр.14** (Фигура 1F), 2-[4-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]уксусная кислота **Пр.15** (Фигура 1G), 2-[4-(4-ацетилпиперидин-1-ил)фенил]уксусная кислота **Пр.16** (Фигура 1H), 2-[3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]уксусная кислота **Пр.17** (Фигура 1I), 2-[2-фтор-5-(4-этансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]уксусная кислота **Пр.18** (Фигура 1J), 2-[3-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]уксусная кислота **Пр.19** (Фигура 1K), 2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]уксусная кислота **Пр.20** (Фигура 1L) и 2-[3-(4-сульфамойлпиперазин-1-ил)фенил]уксусная кислота **Пр.21** (Фигура 1M).

Аналогичным образом синтезировали [2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамин **Пр.10** (Фигура 2A) и (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил)метанамин **Пр.12** (Фигура 2B).

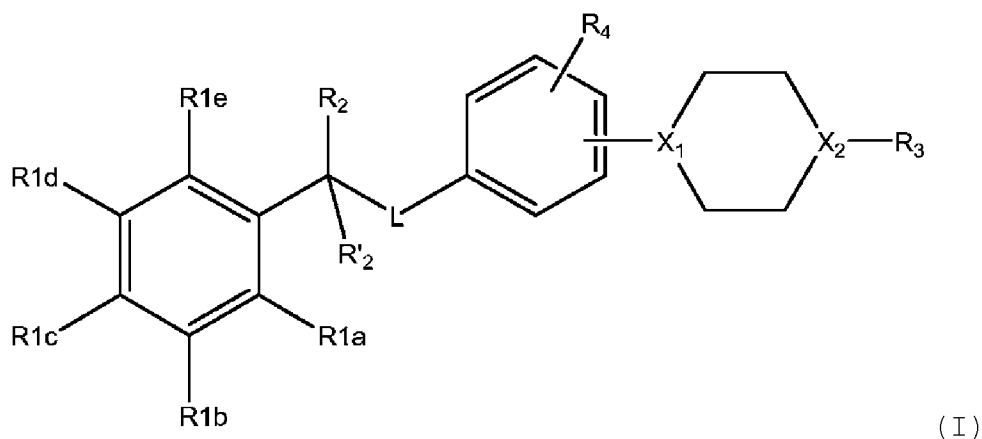
#### **фиг. 3-Общая схема синтеза Соединений формулы (I) или (Ia)**

Соединения формулы (I) или (Ia) получены при использовании Методики А и Методики В, приведенных на Фигуре 3А и Фигуре 3В соответственно.

#### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В настоящем изобретении предложены новые соединения, которые являются модуляторами ROR-гамма. Эти соединения и фармацевтические композиции, включающие их, подходят для лечения любого заболевания, в котором участвует активность ROR-гамма, например, при различных аутоиммунных, воспалительных, метаболических, фиброзных и холестатических нарушениях.

Таким образом, изобретение относится к соединению формулы (I):



в котором:

R1a является атомом водорода, атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO<sub>2</sub>), (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, -NH<sub>2</sub> группой, (C1-C6) алкиламиногруппой, (C1-C6) диалкиламиногруппой или гетероциклической группой;

R1b является атомом водорода, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкильной группой или гетероциклической группой;

R1c является атомом водорода, атом галогена, (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, гетероциклической группой, цианогруппой, амидогруппой или гидроксильной группой;

R1d и R1e независимо являются атомом водорода, атомом галогена, (C1-C6) алкилоксигруппой или (C1-C6) алкильной группой;

R2 являются (C1-C6) алкильной группой, (C2-C6) алкенильной группой, (C2-C6) алкинильной группой, (C3-C14) циклоалкильной группой, (C6-C14) арильной группой или гетероциклической группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой,

R'2 является атомом водорода, (C1-C6) алкильной группой, (C2-C6) алкенильной группой, (C2-C6) алкинильной группой, (C3-C14) циклоалкильной группой, арильной группой или гетероциклической группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой,

или R2 и R'2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать (C3-C14) циклоалкильную группу или гетероциклоалкильную группу;

L является NR<sub>7</sub>-CO-CH<sub>2</sub>, NR<sub>7</sub>-CO, NR<sub>7</sub>-CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO-NH-CH<sub>2</sub>,

CO-NH или CO-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> группой;

X1 и X2 независимо являются группой СН или атомом азота;

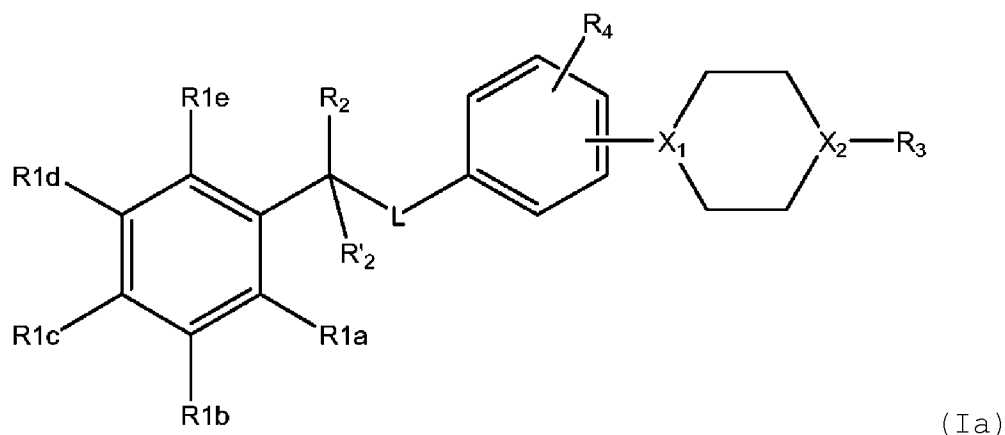
R3 является атомом водорода, карбонил (C1-C6) алкильной группой, SO<sub>2</sub>R' группой, COOR' группой, амидогруппой, (C1-C6) алкиламидагруппой или (C1-C6) диалкиламидагруппой;

R' является (C1-C6) алкильной группой;

R4 является атомом водорода, (C1-C6) алкильной группой или атом галогена; и

R7 является атомом водорода или (C1-C6) алкильной группой.

Изобретение также относится к соединению формулы (Ia):



где:

R1a является атомом водорода, атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO<sub>2</sub>), (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, -NH<sub>2</sub> группой, (C1-C6) алкиламиногруппой, (C1-C6) диалкиламиногруппой или гетероциклической группой;

R1b является атомом водорода, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкильной группой или гетероциклической группой;

R1c является атомом водорода, атомом галогена, (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, гетероциклической группой, цианогруппой, амидогруппой или гидроксильной группой;

R1d и R1e независимо являются атомом водорода, атомом галогена, (C1-C6) алкилоксигруппой или (C1-C6) алкильной группой;

где по меньшей мере один R1a, R1b, R1c, R1d и R1e не является атомом водорода;

R2 является (C1-C6) алкильной группой, (C2-C6) алкенильной

группой, (C2-C6) алкинильной группой, (C3-C14) циклоалкильной группой, (C6-C14) арильной группой, которая необязательно замещена (C1-C<sub>6</sub>) алкильной или гетероциклической группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой,

R'<sup>2</sup> является атомом водорода; (C1-C6) алкильной группой; (C2-C6) алкенильной группой; (C2-C6) алкинильной группой; (C3-C14) циклоалкильной группой; (C6-C14) арильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой или атомом галогена; или гетероциклической группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой или атомом галогена,

или R<sup>2</sup> и R'<sup>2</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать (C3-C14) циклоалкильную группу или гетероциклоалкильную группу;

L является NR<sup>7</sup>-CO-CH<sub>2</sub>, NR<sup>7</sup>-CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO-NH-CH<sub>2</sub>, CO-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> группой, NR<sup>7</sup>-CO-(C1-C6) алкильной, NR<sup>7</sup>-CO-(C3-C14) циклоалкильной или NR<sup>7</sup>-CO-CR<sup>5</sup>R'<sup>5</sup> группой;

R<sup>5</sup> и R'<sup>5</sup> независимо являются атомом водорода или (C1-C6) алкильной группой;

или R<sup>5</sup> и R'<sup>5</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать циклоалкильную группу;

X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup> независимо являются СН группой или атомом азота;

R<sup>3</sup> является атомом водорода, (C1-C6) алкильной группой, карбонил (C1-C6) алкильной группой, SO<sub>2</sub>R' группой, COOR' группой, амидогруппой, (C1-C6) алкиламидогруппой или (C1-C6) диалкиламидогруппой;

R' является (C1-C6) алкильной группой;

R<sup>4</sup> является атомом водорода, (C1-C6) алкильной группой или атомом галогена; и

R<sup>7</sup> является атомом водорода или (C1-C6) алкильной группой.

В определенных вариантах осуществления в соединении формулы (I) или (Ia) настоящего изобретения:

(C1-C6) алкильная группа может быть замещенной или незамещенной (C1-C6) алкильной группой, в частности, замещенной или незамещенной (C1-C4) алкильной группой;

(C1-C6) алкилоксигруппа может быть замещенной или незамещенной (C1-C6) алкилоксигруппой, в частности, замещенной

или незамещенной (C1–C4) алкилоксигруппой;

(C6–C14) арильная группа может быть замещенной или незамещенной (C6–C14) арильной группой;

гетероциклическая группа может быть замещенной или незамещенной гетероциклоалкильной или гетероарильной группой.

Настоящее изобретение также включает стереоизомеры (диастереоизомеры, энантиомеры), чистые или смешанные, а также рацемические смеси и геометрические изомеры или таутомеры соединений формулы (I) или (Ia). Изобретение также включает соли, сольваты (в частности, гидраты) и полиморфные или кристаллические формы соединений формулы (I) или (Ia).

В конкретном варианте изобретение относится к соединению формулы (I) или (Ia), где:

R1a является атомом водорода, атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO<sub>2</sub>), (C1–C6) алкильной группой, (C1–C6) алкилоксигруппой, (C1–C6) алкилтиогруппой, –NH<sub>2</sub> группой, (C1–C6) алкиламиногруппой, (C1–C6) диалкиламиногруппой или гетероциклической группой;

R1b является атомом водорода, (C1–C6) алкилоксигруппой, (C1–C6) алкильной группой или гетероциклической группой;

R1c является атомом водорода, атомом галогена, (C1–C6) алкильной группой, (C1–C6) алкилоксигруппой, (C1–C6) алкилтиогруппой, гетероциклической группой, цианогруппой, амидогруппой или гидроксильной группой;

R1d и R1e независимо являются атомом водорода, атомом галогена, (C1–C6) алкилоксигруппой или (C1–C6) алкильной группой;

где по меньшей мере один R1a, R1b, R1c, R1d и R1e не является атомом водорода;

R2 является (C1–C6) алкильной группой, (C2–C6) алкенильной группой, (C2–C6) алкинильной группой, (C3–C14) циклоалкильной группой, (C6–C14) арильной группой, которая необязательно замещена (C1–C6) алкильной или гетероциклической группой, которая необязательно замещена (C1–C6) алкильной группой,

R'2 является атомом водорода; (C1–C6) алкильной группой; (C2–C6) алкенильной группой; (C2–C6) алкинильной группой; (C3–C14) циклоалкильной группой; (C6–C14) арильной группой, которая

необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой или атомом галогена; или гетероциклической группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой или атомом галогена,

или R<sup>2</sup> и R'<sup>2</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать (C3-C14) циклоалкильную группу или гетероциклоалкильную группу;

L является NR<sup>7</sup>-CO-CH<sub>2</sub>, NR<sup>7</sup>-CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO-NH-CH<sub>2</sub> или CO-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> группой,

X<sub>1</sub> и X<sub>2</sub> независимо являются CH группой или атомом азота;

R<sub>3</sub> является атомом водорода, (C1-C6) алкильной группой, карбонил (C1-C6) алкильной группой, SO<sub>2</sub>R' группой, COOR' группой, амидогруппой, (C1-C6) алкиламидогруппой или (C1-C6) диалкиламидогруппой;

R' является (C1-C6) алкильной группой;

R<sub>4</sub> является атомом водорода, (C1-C6) алкильной группой или атомом галогена; и

R<sub>7</sub> является атомом водорода или (C1-C6) алкильной группой.

Согласно конкретному варианту осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I) или (Ia), где R<sub>1a</sub> является атомом водорода, атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO<sub>2</sub>), (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, -NH<sub>2</sub> группой, (C1-C6) алкиламиногруппой, (C1-C6) диалкиламиногруппой, пиперидинильной группой, пирролидинильной группой или азепанильной группой, где указанная пиперидинильная, пирролидинильная или азепанильная группа может быть необязательно замещена по меньшей мере одной (C1-C6) алкильной группой.

В другом конкретном варианте осуществления R<sub>1a</sub> является атомом водорода, пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа), пирролидинильной группой (такой как пирролидин-1-ильная группа) или азепанильной группой (такой как азепан-1-ильная группа).

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia), R<sub>1b</sub> является атомом водорода.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (I)

или (Ia), R1c является атомом водорода, (C1-C6)алкильной группой или (C1-C6)алкилоксигруппой.

В другом конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia), R2 является (C1-C6)алкильной группой, (C3-C14)циклоалкильной группой, арильной группой или гетероарильной группой, и R'2 является атомом водорода.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia), R1d является атомом водорода.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia), R1e является атомом водорода.

В другом конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia), R1d и R1e являются атомами водорода.

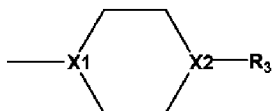
В конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia), R2 является (C1-C6)алкильной группой, (C3-C14)циклоалкильной группой, (C6-C14)арильной группой или гетероарильной группой. В другом конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia), R2 является (C1-C6)алкильной группой, (C6-C14)арильной группой или гетероарильной группой.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia), R'2 является атомом водорода.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia), X1 является атомом азота.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia), X1 является атомом азота, и X2 является атомом азота или СН группой. В другом конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia), и X1 и X2 являются атомами азота.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (I)



или (Ia), цикл находится в мета или пара-положении группы L.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia), R4 является атомом водорода, (C1-C6)алкильной группой или атомом галогена. В другом конкретном варианте осуществления

соединения формулы (I) или (Ia), R4 является атомом водорода, (C1-C6)алкильной группой или атомом галогена в орто-положении группы L. В другом конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia), R4 является (C1-C6)алкильной группой или атомом галогена. В другом конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia), R4 является (C1-C6)алкильной группой или атомом галогена в орто-положении группы L.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia), R3 является атомом водорода, карбонил(C1-C6)алкильной группой, SO<sub>2</sub>R' группой или COOR' группой.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia), L является NR<sub>7</sub>-CO-CH<sub>2</sub>, NR<sub>7</sub>-CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO-NH-CH<sub>2</sub> или CO-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> группой. В другом конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia), L является NR<sub>7</sub>-CO-CH<sub>2</sub> или NR<sub>7</sub>-CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. В другом конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia), L является NR<sub>7</sub>-CO-CH<sub>2</sub> группой. В другом конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia), R7 является атомом водорода. В конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia), L является NH-CO-CH<sub>2</sub> группой.

В другом конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или (Ia), где:

R1a является атомом водорода, атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO<sub>2</sub>), (C1-C6)алкильной группой, (C1-C6)алкилоксигруппой, (C1-C6)алкилтиогруппой, -NH<sub>2</sub> группой, (C1-C6)алкиламиногруппой, (C1-C6)диалкиламиногруппой, пиперидинильной группой, пирролидинильной группой или азепанильной группой, где указанная пиперидинильная, пирролидинильная или азепанильная группа может быть необязательно замещена по меньшей мере одной (C1-C6)алкильной группой;

R1b является атомом водорода;

R1c является атомом водорода, (C1-C6)алкильной группой или (C1-C6)алкилоксигруппой; и

R2 является (C1-C6)алкильной группой, (C3-C14)циклоалкильной группой, (C6-C14)арильной группой или

гетероарильной группой, и R'2 является атомом водорода.

В конкретном варианте изобретение относится к соединению формулы (I) или (Ia), в котором:

R1a является (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа) или гетероциклической группой (в частности, пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа), пирролидинильной группой (такой как пирролидин-1-ильная группа) или азепанильной группой (такой как азепан-1-ильная группа));

R1b является атомом водорода;

R1c является атомом водорода, (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа) или (C1-C6)алкилоксигруппой (такой как метилокси или этилоксигруппа, в частности, этилоксигруппа);

R1d и R1e являются атомами водорода;

R2 является (C1-C6)алкильной группой (в частности, метильной, этильной, н-пропильной, изопропильной, н-бутильной, изобутильной или трет-бутильной группой, в частности, изобутильной группой), фенильной группой или гетероциклической группой (такой как замещенная или незамещенная фуранильная группа, в частности, 5-метилфуранильная группа, более конкретно 5-метилфуран-2-ильная группа);

L представляет собой NH-CO-CH<sub>2</sub> группу;

R4 является (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа) или атомом галогена (в частности, атомом фтора) в орто-положении группы L;



X1 и X2 являются атомами азота; и

R3 представляет собой атом водорода, карбонил(C1-C6)алкильную группу (в частности, карбонилметильную группу), SO<sub>2</sub>R' группу или COOR' группу, где R' является, в частности, метильной или этильной группой, более конкретно метильной группой.

В конкретном варианте изобретение относится к соединению

формулы (I) или (Ia), в котором:

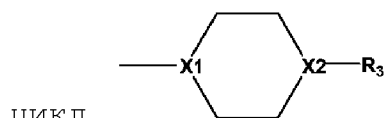
R1a является гетероциклической группой (в частности, пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа), пирролидинильной группой (такой как пирролидин-1-ильная группа) или азепанильной группой (такой как азепан-1-ильная группа));

R1c является атомом водорода, (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа) или (C1-C6)алкилоксигруппой;

R2 является (C1-C6)алкильной группой (в частности, метильной, этильной, н-пропильной, изопропильной, н-бутильной, изобутильной или трет-бутильной группой, в частности изобутильной группой), фенилой группой или гетероциклической группой (такой как замещенная или незамещенная фуранильная группа, в частности, 5-метилфуранильная группа, более конкретно 5-метилфуран-2-ильная группа);

L представляет собой NH-CO-CH<sub>2</sub> группу;

R4 является (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа) или атомом галогена (в частности, атомом фтора) в орто-положении группы L;



цикл находится в мета или пара-положении, в частности в мета-положении, группы L;

X1 и X2 являются атомам азота; и

R3 представляет собой атом водорода, карбонил(C1-C6)алкильную группу, SO<sub>2</sub>R' группу или COOR' группу, где R' является, в частности, метильной или этильной группой, более конкретно метильной группой.

В конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или (Ia), в котором:

R1a является гетероциклической группой (в частности, пиперидинильной группой (такой как пиперидин-1-ильная группа), пирролидинильной группой (такой как пирролидин-1-ильная группа) или азепанильной группой (такой как азепан-1-ильная группа));

R1b является атомом водорода;

R1c является атомом водорода, (C1-C6)алкильной группой

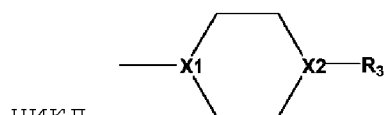
(такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа) или алкилоксигруппой;

R1d и R1e являются атомами водорода;

R2 является (C1-C6)алкильной группой (в частности, метильной, этильной, н-пропильной, изопропильной, н-бутильной, изобутильной или трет-бутильной группой, в частности изобутильной группой), фенильной группой или гетероциклической группой (такой как которой замещенная или незамещенная фуранильная группа, в частности, 5-метилфуранильная группа, более конкретно 5-метилфуран-2-ильная групп);

L представляет собой NH-CO-CH<sub>2</sub> группу;

R4 является (C1-C6)алкильной группой (такой как метильная или этильная группа, в частности, метильная группа) или атомом галогена (в частности, атомом фтора) в орто-положении группы L;



находится в мета или пара-положении, в частности в мета-положении, группы L;

X1 и X2 являются атомами азота; и

R3 представляет собой атом водорода, карбонил (C1-C6)алкильную группу, SO<sub>2</sub>R' группу или COOR' группу, где R' является, в частности, метильной или этильной группой, более конкретно метильной группой.

В конкретном варианте осуществления R3 представляет собой COCH<sub>3</sub>, COOtBu или SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> группу.

В конкретном варианте осуществления R4 является метильной группой или галогеном, в частности, атомом фтора.

R7 является атомом водорода или (C1-C6)алкильной группой.

В конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или (Ia), в котором:

R1a выбран из метильной группы, пиперидинильной группы (такой как пиперидин-1-ильная группа), пирролидинильной группы (такая как пирролидин-1-ильная группа) и азепанильной группы (такая как азепан-1-ильная группа);

R1b является атомом водорода;

R1c выбран из атома водорода, метильной группы и

метилоксигруппы;

R1d является атомом водорода;

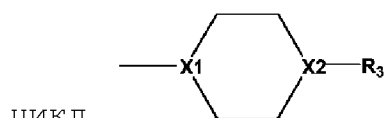
R1e является атомом водорода;

R2 является фенильной группой или метилфуранильной группой, такой как метилфуран-2-ильная группа, в частности 5-метилфуран-2-ильная группа;

R'2 является атомом водорода;

L является NH-CO-CH<sub>2</sub> группой;

R4 выбран из атома водорода, атома галогена, такого как атом фтора, и метильной группы, где R4 находится в орто-положении группы L;



находится в мета или пара-положении, в частности в мета-положении, группы L;

X1 и X2 являются атомами азота, или X1 является атомом азота, а X2 является CH; и

R3 выбран из метильной группы, группы SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и группы COCH<sub>3</sub>.

В конкретном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или (Ia), в котором:

R1a выбран из пиперидинильной группы (такой как пиперидин-1-ильная группа) и пирролидинильной группы (такой как пирролидин-1-ильная группа);

R1b является атомом водорода;

R1c является метильной группой;

R1d является атомом водорода;

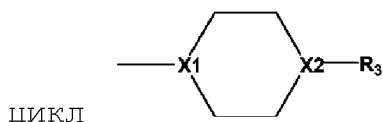
R1e является атомом водорода;

R2 является фенильной группой или метилфуранильной группой, такой как метилфуран-2-ильная группа, в частности 5-метилфуран-2-ильная группа;

R'2 является атомом водорода;

L является NH-CO-CH<sub>2</sub> группой;

R4 выбран из атома водорода, атома галогена, такого как атом фтора, и метильной группы, где R4 находится в орто-положении группы L;



находится в мета или пара-положении, в частности в мета-положении, группы L;

X1 и X2 являются атомами азота, или X1 является атомом азота, а X2 является CH;

R3 выбран из группы SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, группы COCF<sub>3</sub> и группы COCH<sub>3</sub>.

Термин "алкил" относится к насыщенному углеводородному радикалу, который является нормальным или разветвленным, замещенным или незамещенным, предпочтительно содержащему от одного до шести, и еще более предпочтительно от одного до четырех атомов углерода, такому как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил или втор-бутил. Алкильная группа необязательно может быть замещена одним или более атомами галогена, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) арильной группой или (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>) циклоалкильной группой. Другие возможные заместители алкильной группы также включают один или более заместителей, выбранных из -NH<sub>2</sub> группы, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкиламиногруппы, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) диалкиламиногруппы и (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) алкинильной группы.

Термин алкинил обозначает нормальные или разветвленные углеводородные группы, содержащие от 2 до 6 атомов углерода и содержащие по меньшей мере одну тройную связь. Примерами алкинила, содержащего от 3 до 6 атомов углерода, являются 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил и их изомерные формы.

Термины "алкилокси" и "алкилтио" относятся к алкильной группе, как определено выше, которая связана с остальной частью соединения через атом кислорода или серы, соответственно.

Термин "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкиламино" относится к -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкильной группе. В конкретном варианте осуществления алкильная группа алкиламиногруппы может быть замещена или не замещена (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>) циклоалкильной группой, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) арильной группой, гетероциклической группой или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкилоксикарбонильной группой.

Термин "(С1-С6)диалкиламино" относится к группе  $-NRR'$ , где R и R' независимо представляют собой (С1-С6)алкильную группу, как определено выше. В конкретном варианте осуществления алкильные группы диалкиламиногруппы могут быть независимо замещены или не замещены (С3-С14)циклоалкильной группой, (С6-С14)арильной группой, гетероциклической группой или (С1-С6)алкилоксикарбонильной группой.

Термин "гидроксильная группа" относится к  $-OH$  группе.

Термин "циклоалкил" обозначает замещенную или незамещенную алкильную группу, которая образует один цикл, предпочтительно содержащий от трех до четырнадцати атомов углерода, и более предпочтительно пять-шесть атомов углерода, такой как циклопропил, цикlopентил и циклогексил. Циклоалкильная группа настоящего изобретения может быть незамещенной или замещенной, например, (С1-С6)алкильной группой, в частности (С1-С6)алкильной группой, которая замещена одним или более атомами галогена, такой как группа  $CF_3$ .

Термин "циклоалкиламино" относится к  $-NH-$  (С3-С14)циклоалкильной группе или  $-N((С1-С6)алкил)$  (С3-С14)циклоалкильной группе.

Термин "карбонил" обозначает  $CO$  группу.

Термин "карбонил (С1-С6) алкил" обозначает  $CO-$  (С1-С6) алкильную группу.

Термин "амидо" обозначает группу  $CO-NH_2$ .

Термин "алкиламидо" обозначает  $CO-NH-$  (С1-С6) алкильную группу.

Термин "(С1-С6)диалкиламидо" обозначает группу  $CO-NRR'$ , где R и R' представляют собой (С1-С6)алкильную группу, как определено выше.

Термин "арил" обозначает ароматическую группу, замещенную или незамещенную, предпочтительно содержащую от шести до четырнадцати атомов углерода, такую как фенил, а-нафтил, b-нафтил или бифенил.

Термин "гетероциклический" относится к гетероциклоалкильной группе или гетероарильной группе. Термин "гетероциклоалкильная" группа относится к циклоалкилу, как указано выше, который

дополнительно включает один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Обычно они включают от четырех до четырнадцати атомов углерода, такие как морфолинильная, пиперазинильная, пиперидинильная, пирролидинильная, тетрагидропиранильная, дитиоланильная и азепанильная группы. В конкретном варианте осуществления гетероциклоалкильная группа является 5-, 6- или 7-членным циклом. Термин "гетероарил" относится к арильной группе, как указано выше, замещенной или нет, которая дополнительно включает один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Обычно они включают от четырех до четырнадцати атомов углерода. В конкретном варианте осуществления гетероарильная группа является 5-, 6- или 10-членной гетероарильной группой. Репрезентативные гетероарильные группы включают пиридилильную, пиримидинильную, фуранильную, тиофенильную, хиолинильную и изохиолинильную группу.

Арильная группа или гетероциклическая группа необязательно могут быть замещены одним или более атомами галогенов, (C1-C6) алкильной группой(ами) или (C1-C6) алкилоксигруппой(ами).

Под атомом галогена подразумевается атом брома, хлора, фтора или иода, в частности атом брома, хлора или фтора.

Определенные соединения согласно изобретению включают:

Соед.1: 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил) фенил]-N-{фенил[2-(пиперидин-1-ил) фенил] метил} ацетамид;

Соед.2: 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил) фенил]-N-{3-метил-1-[2-(пиперидин-1-ил) фенил] бутил} ацетамид;

Соед.3: 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]-N-{[4-метил-2-(пирролидин-1-ил) фенил] (фенил) метил} ацетамид;

Соед.4: трет-бутил-4-{4-фтор-3-[([4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил) карбамоил] метил} фенил} пиперазин-1-карбоксилат;

Соед.5: трет-бутил-4-{4-метил-3-[([4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил) карбамоил] метил} фенил} пиперазин-1-карбоксилат;

Соед.6: N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил}-2-[2-метил-5-(пиперазин-1-ил) фенил] ацетамид;

Соед.7: 2-[2-фтор-5-(пиперазин-1-ил) фенил]-N-{[4-метил-2-

(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил} ацетамид;

Соед.8: трет-бутил-4-{4-метил-3-[({4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} карбамоил) метил] фенил} пиперазин-1-карбоксилат;

Соед.9: N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-[2-метил-5-(пиперазин-1-ил) фенил] ацетамид;

Соед.10: 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед.11: 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]-N-{[2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед.12: 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-N-[ (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метил] ацетамид;

Соед.13: 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил} ацетамид;

Соед.14: 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-N-{[2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед.15: 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]-N-{[2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (фенил) метил} ацетамид;

Соед.16: 2-[2-фтор-5-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил) фенил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед.17: 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-N-{[2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (фенил) метил} ацетамид;

Соед.18: 2-[4-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил) фенил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед.19: 2-[4-(4-ацетилпиперидин-1-ил) фенил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед.20: 2-[3-(4-ацетилпиперазин-1-ил) фенил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед.21: 2-[2-фтор-5-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил) фенил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед.22: 2-[3-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил) фенил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

Соед.23: N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил) фенил] ацетамид;

Соед.24: N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-[3-(4-сульфамоилпиперазин-1-ил)фенил]ацетамид; и

Соед.25: N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-{3-[4-(трифторацетил) пиперазин-1-ил]фенил}ацетамид

В настоящем изобретении термины "ROR-гамма", "ROR $\gamma$ " и "ROR $\gamma$ " используются попеременно.

"Модулятор ROR $\gamma$ " относится к химическому соединению, которое модулирует, прямо или косвенно, активность ROR $\gamma$ . В частности, модулятор ROR $\gamma$  модулирует, в частности ингибирует или активирует, более конкретно ингибирует, прямо или косвенно, активность ROR $\gamma$ . Модуляторы ROR $\gamma$  включают антагонистов, обратных агонистов и агонистов ROR $\gamma$ , в частности антагонистов и обратных агонистов.

Модуляторы ROR-гамма могут применяться в качестве лекарственных средств. Следовательно, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) или (Ia) для применения в качестве лекарственного средства.

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) или (Ia) и фармацевтически приемлемый носитель. Соединение формулы (I) или (Ia), необязательно в комбинации с одним или более другими терапевтически активными веществами, может применяться в способах лечения заболеваний, при которых модуляция ROR-гамма оказывает положительный эффект у нуждающегося в этом субъекта.

В настоящем изобретении также предложено соединение формулы (I) или (Ia) для применения в лечении ROR $\gamma$ -ассоциированного заболевания. В изобретении также предложен способ лечения ROR $\gamma$ -ассоциированного заболевания, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (Ia) нуждающемуся в этом субъекту. В изобретении также предложено применение соединения формулы (I) или (Ia) в производстве лекарственного средства для применения в лечении ROR $\gamma$ -ассоциированного заболевания.

Соединения согласно изобретению могут, в частности, применяться при лечении ROR $\gamma$ -ассоциированного заболевания, такого как аутоиммунное или аутоиммунно-ассоциированное

заболевание, связанное с воспалением заболевания, нарушение обмена веществ и/или фиброзное заболевание, холестатическое, холестаза-ассоциированное заболевание или рак. В конкретном варианте осуществления соединения формулы (I) или (Ia) применяют при лечении аутоиммунного или аутоиммунно-ассоциированного заболевания, связанного с воспалением заболевания, нарушения обмена веществ, фиброзного заболевания, холестатического заболевания или холестаза-ассоциированного заболевания.

Термин "аутоиммунное заболевание" используется для обозначения состояния, которое является результатом патологического иммунного ответа организма против веществ и тканей, обычно присутствующих в организме. Такое заболевание может быть ограничено некоторыми органами (например, поджелудочной железой при диабете I типа или щитовидной железой при аутоиммунном тиреоидите) или вовлекать определенную ткань в различных участках (например, при болезни Гудпасчера, поражение базальной мембраны в легких и почках).

Термин "воспаление" используется для обозначения состояния, которое является результатом защитной реакции, вовлекающей клетки-хозяева, кровеносные сосуды, а также белки и другие медиаторы, которые могут служить для устранения причины повреждения клеток/тканей, а также некротических клеток/тканей, возникших в результате исходного повреждения, и инициировать процесс восстановления. Воспалительная реакция может проявляться болью, жаром, покраснением, припухлостью, расширением кровеносных сосудов, увеличением кровотока и потерей функции.

Фиброз представляет собой патологический процесс, который включает образование рубцов и повышенную продукцию внеклеточного матрикса соединительной тканью в ответ на повреждение ткани. Повреждение ткани может быть вызвано различными факторами, включающими аутоиммунные реакции и механические повреждения. Это может быть реактивное, доброкачественное или патологическое состояние, которое возникает в органе или ткани. В ответ на травму это называется рубцеванием, а если фиброз возникает из одной линии клеток, это называется фибромой. Физиологически отложение соединительной ткани может нарушать структуру и

функцию подлежащего органа или ткани.

Холестаз определяется как уменьшение оттока желчи из-за нарушения секреции гепатоцитами (гепатоклеточный холестаз) или блокады оттока желчи через внутри- или внепеченочных желчных протоков (обструктивный холестаз). В клинической практике холестаз является любым состоянием, при котором отток желчи из печени замедлен или блокирован.

Рак – это большое семейство заболеваний, которые включают аномальный рост клеток с возможностью проникновения или распространения в другие части тела. Известно, что IL-17, который вырабатывают несколько типов клеток, включая иммунные клетки, где экспрессия IL-17 зависит от RORgt, способствует злокачественному перерождению и метастазированию некоторых форм рака.

Примеры аутоиммунных заболеваний, аутоиммунно-ассоциированных заболеваний, воспалительных заболеваний, нарушений обмена веществ, фиброзных заболеваний, холестатических заболеваний и злокачественных опухолей включают артрит, астму, тяжелую, неответающую на терапию глюкокортикоидами астму, обострения астмы из-за продолжающейся и/или предыдущей легочной инфекции, болезнь Аддисона, аллергию, агаммаглобулинемию, очаговую алопецию, анкилозирующий спондилит, атеросклероз, атопическую аллергию, атопический дерматит, аутоиммунную кардиомиопатию, аутоиммунную энтеропатию, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунную периферическую невропатию, болезнь Крона, целиакию, колит, хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), дерматомиозит, сахарный диабет 1-го типа, диффузный кожный системный склероз, экзему, желудочно-кишечное расстройство, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре энцефалопатию Хашимото, тиреоидит Хашимото, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), синдром раздраженного кишечника, волчанку, красную волчанку, волчаночный нефрит, смешанное заболевание

соединительной ткани, болезнь Кавасаки, рассеянный склероз, оптиконевромиелит, миастению, нарколепсию, неврит зрительного нерва, остеоартроз, вульгарную пузырчатку, пернициозную анемию, полимиозит, псориаз, псориатический артрит, реактивный артрит, рецидивирующий полихондрит, респираторное нарушение, ревматоидный артрит, ревматизм, синдром Шегрена, системную красную волчанку, поперечный миелит, недифференцированное заболевание соединительной ткани, язвенный колит, увеит, васкулит, гранулематоз Вегенера, синдром системного воспалительного ответа (SIRS), сепсис, болезнь Бехчета, аллергический контактный дерматит, кожную форму красной волчанки, синдром сухого глаза и гломерулонефрит, миокардит, острую печеночную недостаточность (ALF), включая острую печеночную недостаточность при хронической (ACLF), легочный фиброз (идиопатический легочный, интерстициальный легочный, кистозный и прогрессирующий массивный фиброз), фиброз печени и цирроз печени различной этиологии (врожденный, аутоиммунного происхождения, вызванный кардиометаболическими заболеваниями, употреблением алкоголя, холестазом, лекарственными средствами, инфекционными агентами, травмой, радиацией), метаболический синдром, неалкогольную жировую болезнь печени (НЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и алкогольный стеатогепатит (АСГ), фиброз сердца и миокардиальный и эндомиокардиальный фиброз, артериальный фиброз, атеросклероз/рестеноз, медиастинальный фиброз (мягкие ткани средостения), макулярную дегенерацию, ретинальную и витреальную ретинопатию, рубцевание глаза, катаракту, болезнь Альцгеймера, рак, локальный, диссеминированный или метастатический рак, склеродермию, глиобластому, миелофиброз (костного мозга), ретроперитонеальный фиброз (мягкие ткани ретроперитонеального пространства), нефрогенный системный фиброз (кожи, суставов, глаз и внутренних органов), келоид (кожи), фиброз кишечника (встречается, например, при болезни Крона и коллагенозном колите), фиброз почек, склеродермию и системный склероз (кожи, легких, почек, сердца и желудочно-кишечного тракта), артрофиброз (колена, плеча, других суставов), болезнь Пейрони (пениса), контрактуру

Дюкюитрена (рук и пальцев), некоторые формы адгезивного капсулита (плеча), ожирение, первичный билиарный холангит (ПБХ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), внутрипеченочный холестаза беременных (ВХБ), прогрессирующий наследственный внутрипеченочный холестаза (ПНВХ), билиарную атрезию, желчнокаменную болезнь, инфекционный холангит, холангит, ассоциированный с гистиоцитозом из клеток Лангерганса, синдром Алажиля, внесиндромную недостаточность протоков, гепатит (гепатит А, гепатит В, гепатит С), недостаточность альфа-1-антитрипсина, врожденное нарушение синтеза желчных кислот, лекарственный холестаза, связанный с полным парентеральным питанием (TPN) холестаза, рак молочной железы и метастаз при раке молочной железы, рак поджелудочной железы и метастаз при раке поджелудочной железы, аденокарциному протоков поджелудочной железы, рак печени и метастаз при раке печени, гепатоцеллюлярную карциному, рак легкого и метастаз при раке легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак толстой и прямой кишки и метастаз при раке толстой и прямой кишки, карциному толстой и прямой кишки, рак предстательной железы и метастаз при раке предстательной железы, рак желчного пузыря и метастаз при раке желчного пузыря.

В частности, модуляторы ROR $\gamma$  могут применяться при лечении астмы, анкилозирующего спондилита, аутоиммунной кардиомиопатии, аутоиммунного гепатита, болезни Крона, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сахарного диабета 1-го типа, красной волчанки, волчаночного нефрита, рассеянного склероза, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, язвенного колита, миокардита, легочного фиброза (идиопатического легочного, интерстициального легочного, кистозного и прогрессирующего массивного фиброза), неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и алкогольного стеатогепатита (АСГ), фиброза сердца и миокардиального и эндомиокардиального фиброза сердца, артериального фиброза, атеросклероза/рестеноза, фиброза кишечника (который возникает, например, при болезни Крона и коллагенозном колите), фиброза почек, склеродермии, системного

склероза, первичного билиарного холангита (ПБХ), гепатита (гепатита А, гепатита В, гепатита С), рака толстой кишки, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, рака почки, рака яичника, рака мочевого пузыря, рака желудка, рака печени, рака яичка, рака матки, лейкоза, аденокарциномы, меланомы и рака из ткани центральной нервной системы.

Термин "лечение" относится к терапии, предотвращению или профилактике нарушения у нуждающегося в этом субъекта. Лечение включает ведение фармацевтической композиции субъектам (например, пациентам), имеющим заявленное нарушение, с целью предотвращения, излечения, задержки, регрессии или замедления прогрессирования нарушения с улучшением в результате состояния пациентов. Лечение может быть также назначено субъектам, которые либо являются здоровыми, либо подвергаются риску развития нарушения, такого как аутоиммунное, воспалительное, фиброзное или холестатическое нарушение.

Термин "субъект" относится к млекопитающему и, в частности, человеку. Субъекты, которых предполагают лечить согласно изобретению, могут быть соответственно выбраны на основе нескольких критериев, связанных с аутоиммунными, воспалительными, фиброзными и холестатическими патологическими процессами, такими как предыдущее и/или текущее лечение лекарственными средствами, ассоциированные патологии, генотип, воздействие факторов риска, а также любой другой соответствующий биомаркер, который может быть оценен посредством любого подходящего иммунологического, биохимического или ферментативного способа.

В Примерах показано, каким образом Соединения формулы (I) или (Ia) могут быть получены и исследованы.

Детали общих методов синтеза и очистки промежуточных продуктов при получении Соединений формулы (I) или (Ia) представлены в Примере 1.

Определенные промежуточные продукты реакции могут быть синтезированы и очищены из соединений, которые могут быть уже доступными в продаже, или они могут быть легко синтезированы.

Детали общих методов синтеза и очистки Соединений формулы (I) или (Ia) представлены в Примере 2.

Общие схемы синтеза соединений формулы (I) или (Ia) представлены на Фигуре 3А.

Функциональные группы, необязательно присутствующие в промежуточных продуктах реакции, которые образуются для получения требуемых соединений формулы (I) или (Ia), могут быть защищены либо на постоянной основе, либо временно при использовании защитных групп, которые обеспечивают однозначный синтез требуемых соединений. Реакции введения и снятия защиты проводят в соответствии с методиками, хорошо известными специалисту в данной области, или такими, которые описаны в литературе, такой как справочник "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" (Wuts & Greene, 2007).

Соединения согласно изобретению могут содержать один или более центров асимметрии. Настоящее изобретение включает стереоизомеры (диастереоизомеры, энантиомеры), чистые или смешанные, а также рацемические смеси и геометрические изомеры или таутомеры соединений формулы (I) или (Ia). Если требуется энантиомерно чистая (или обогащенная) смесь, она может быть получена либо путем очистки конечного продукта или хиральных промежуточных соединений, либо с помощью асимметричного синтеза в соответствии со способами, известными специалисту в данной области (при использовании, например, хиральных реагентов и катализаторов). Некоторые соединения согласно изобретению могут иметь различные стабильные таутомерные формы, при этом все такие формы и их смеси включены в изобретение. Способы получения и анализа стереоизомеров, чистых или смешанных, а также рацемических смесей и геометрических изомеров или таутомеров описаны в литературе, например, в книге "Chirality in Drug Design and Development" (Reddy & Mehvar, 2004).

Соединения формулы (I) или (Ia) могут быть очищены при осаждении или экстракции твердого вещества/жидкости после выпаривания реакционной среды. Последующая или другая стадия очистки может быть выполнена с помощью хроматографии на силикагеле или кристаллизации, если соединение стабильно в

твердой форме, с применением методик, хорошо известных в литературе, или, в общем виде, для химических соединений (Armarego & Chai, 2009)

Кроме того, требуемые стадии очистки и/или (пере)кристаллизации, которые подходят для выделения соединений формулы (I) или (Ia) из реакционной смеси, могут использоваться для получения аморфных, полиморфных, моно- или поликристаллических форм. Такие полиморфизмы могут предоставлять различные фармакологические и/или химические свойства, например, в отношении растворимости, собственной скорости растворения, температуры плавления, биодоступности и/или возможного перехода из полиморфного состояния в другое состояние в фармацевтических композициях и/или биологических жидкостях.

Анализ (пере)кристаллизации может проводиться с группами различных растворителей (таких как изопропанол, ацетон, метанол, диизопропиловый эфир или вода) или их смесью и с применением различных условий, таких как реакционные объемы или температуры. Полученные образцы можно исследовать с помощью различных методов, таких как микроскопия, калориметрия и/или спектроскопия, которые позволяют установить характеристики конкретной кристаллической формы, такие как структура, растворимость, стабильность или превращение в другие формы (Bauer, 2004; Erdemir et al., 2007; Morissette et al., 2004; Yin & Grosso, 2008).

Такое исследование полиморфизма позволяет определить свойства кристаллической формы соединения, которое является фармацевтически приемлемым как с фармакологической, так и с производственной точки зрения.

Некоторые соединения формулы (I) или (Ia) могут быть выделены в форме цвиттер-ионов, причем каждая из этих форм включена в изобретение, а также их смесей.

Соединения формулы (I) или (Ia) и их соли могут быть стабильными в жидких или твердых формах. Настоящее изобретение включает все твердые и жидкие формы формулы (I) или (Ia), которая включает аморфные, полиморфные, моно- и поликристаллические формы. В частности, соединения формулы (I)

или (Ia) могут существовать в свободной форме или в сольватированной форме, т.е. в форме комплексов или комбинаций с одной или более молекулами растворителя, например, с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода (гидраты) или этанол. Настоящее изобретение также включает пролекарства соединений согласно изобретению, которые после введения субъекту превращаются в соединения, как описано в изобретении, или в их метаболиты, обладающие терапевтической активностью, сопоставимой с соединениями согласно изобретению.

Конкретные соединения формулы (I) или (Ia) могут включать по меньшей мере один атом в структуре, который замещен изотопом (радиоактивным или нерадиоактивным). Примеры изотопов, которые могут быть включены в структуру соединений согласно изобретению, могут быть выбраны из водорода, углерода, азота, кислорода, серы, таких как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ , соответственно. Если стабильный изотоп нерадиоактивный, он может быть селективно включен в структуру вместо водорода (в случае дейтерия) или углерода (в случае  $^{13}\text{C}$ ) не только как средство для проведения исследований абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции (ADME), но также в качестве средства для получения соединений, которые могут сохранять требуемую биохимическую активность и селективность исходного соединения, но с существенным изменением их метаболизма. В некоторых благоприятных случаях такая модификация может оказывать положительное влияние на безопасность, эффективность и/или переносимость исходного соединения (Mutlib, 2008). Кроме того, радиоактивные изотопы  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$  особенно предпочтительны, поскольку их легко получить и обнаружить в исследованиях биодоступности веществ *in vivo*. Тяжелые изотопы (такие как  $^2\text{H}$ ) являются наиболее предпочтительными, поскольку они используются в качестве внутренних стандартов в аналитических исследованиях и в качестве возможных вариантов, представляющих фармацевтический интерес.

Соединения формулы (I) или (Ia) могут быть получены в виде конкретных солей, гидратов и полиморфных форм, которые могут быть получены во время конечной стадии очистки соединения, или, в случае солей, при включении соли в ранее очищенное соединение.

Выбор соединения формулы (I) или (Ia), которое получают в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, в качестве оптимального кандидата для разработки лекарственного средства может быть автоматизирован для комплексного биофармацевтического исследования на стадии масштабирования производства и для твердой или жидкой лекарственной формы, которая подходит для требуемого пути введения и терапевтического показания (Kumar et al., 2007; Mahato & Narang, 2011; Stahl & Wermuth, 2002).

С учетом их применения в качестве лекарственных средств, соединения формулы (I) или (Ia) могут быть изготовлены в виде фармацевтически приемлемых солей, полученных из органических или неорганических оснований или кислот таких соединений. В альтернативе соединения формулы (I) или (Ia) могут быть изготовлены в виде фармацевтически приемлемых гидратов или полиморфных форм таких соединений. Эти соли, гидраты и полиморфные формы могут быть получены во время конечной стадии очистки соединения или, в случае солей, при включении соли в предварительно очищенное соединение (Stahl & Wermuth, 2002).

Эти соли могут быть получены с фармацевтически приемлемыми кислотами, однако соли других кислот, подходящие для очистки или выделения соединений формулы (I) или (Ia), также составляют часть изобретения. В частности, когда соединения согласно изобретению находятся в форме соли, она является солью щелочного металла, в частности солью натрия или калия, или солью щелочноземельного металла, в частности магния или кальция, или солью с органическим амином, более конкретно с аминокислотой, такой как аргинин или лизин.

В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль и, необязательно, по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или (Ia), могут включать одно или более вспомогательных веществ или носителей, приемлемых в фармацевтическом контексте (например, для жидких лекарственных форм, солевых растворов,

физиологических растворов, изотонических растворов).

Другим объектом изобретения являются способы получения таких фармацевтических композиций, включающие смешивание соединения формулы (I) или (Ia) по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем, растворителем или разбавителем. Такие способы включают, например, процессы обычного смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания, эмульгирования, инкапсулирования, заключения, лиофильной или распылительной сушки (Gennaro, 2000; Rowe et al, 2003).

Фраза "фармацевтически приемлемый" относится к таким свойствам и/или веществам, которые приемлемы для пациента с фармакологической/токсикологической точки зрения и химика-технолога фармацевта с физической/химической точки зрения в отношении композиции, лекарственной формы, стабильности, одобрения пациентом и биодоступности.

Термин "носитель", "растворитель" или "вспомогательное вещество" относится к любому веществу, не к самому лекарственному веществу, которое добавляют в фармацевтическую композицию для использования в качестве носителя, растворителя и/или разбавителя для доставки лекарственного средства в организм субъекта, с целью улучшения его технологических свойств или сохраняемости или с целью обеспечения или облегчения формирования единицы дозы композиции в виде дискретного изделия. Фармацевтические композиции согласно изобретению, отдельно или в комбинации, могут включать одно или более средств или растворителей, выбранных из дисперсантов, солюбилизаторов, стабилизаторов, консервантов и т.д. Средствами или растворителями, подходящими для таких лекарственных форм (жидких и/или инъекционных, и/или твердых), в частности, являются метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, полисорбат 80, маннит, желатин, лактоза, растительные масла, липосомы и т.д. Приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны из разрыхлителей, связующих веществ, адгезивов, смачивающих веществ, смазывающих веществ, скользящих веществ, вкусовых добавок, красителей, ароматизаторов, стеариновой кислоты, оксида магния, натриевых и

кальциевых солей фосфорной и серной кислот, карбоната магния, талька, желатина, лактозы, сахарозы, крахмалов, полимеров, таких как поливиниловый спирт и полиэтиленгликоль, и других фармацевтически приемлемых материалов, добавляемых для улучшения вкуса, аромата или внешнего вида композиции.

Соединения могут быть изготовлены в твердой или жидкой форме, такой как таблетки, капсулы, порошки, сиропы, настойки и т.п., в форме аэрозолей, стерильных растворов, суспензий или эмульсий и т.п. Композиция может быть представлена в виде твердой композиции для изготовления лекарственных форм, в которой действующие компоненты равномерно распределены по всей композиции, благодаря чему композицию можно легко делить на одинаково эффективные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Кроме того, комбинированные композиции могут быть доставлены при использовании лекарственных форм с замедленным высвобождением.

Композиции могут быть изготовлены в виде инъекционных суспензий, гелей, масел, пилюль, суппозиторий, порошков, желатиновых капсул, капсул, аэрозолей и т.д., в конечном итоге посредством галеновых форм или устройств, обеспечивающих пролонгированное и/или медленное высвобождение. Для этого типа композиции преимущественно могут использоваться такие вещества, как целлюлоза, карбонаты или крахмалы. Композиции согласно настоящему изобретению также могут быть изготовлены в форме систем доставки на основе липосом, таких как малые однослойные везикулы, крупные однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть образованы из разных липидов, в том числе, без ограничения перечисленными, амфипатических липидов, таких как фосфатидилхолины, сфингомиелины, кардиолипины, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилсерины, фосфатидилглицерины, фосфатидные кислоты, фосфатидилинозитолы, диацилтриметиламмонийпропаны, диацилдиметиламмонийпропаны и стеариламин, нейтральные липиды, такие как триглицериды, и их комбинации.

Фармацевтическую комбинацию согласно изобретению могут вводить системным или парентеральным путем при использовании перорального, наружного, околотычного, назального, ректального,

трансмукозального, трансдермального, кишечного, внутримышечного, внутривенного, подкожного, внутриартериального, внутрибрюшинного, внутрилегочного или внутриглазного пути, с использованием способов, известных в уровне техники.

Лекарственные формы для перорального введения могут находиться в форме водных растворов и суспензий в дополнение к твердым таблеткам и капсулам. Водные растворы и суспензии могут быть изготовлены из стерильных порошков или гранул. Соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, арахисовом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, хлориде натрия и/или различных буферах.

Для введения путем ингаляции фармацевтические композиции, включающие соединение формулы (I) или (Ia), удобно доставлять в форме аэрозольного спрея из баллонов под давлением или небулайзера при использовании подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, 1,1,1,2-тетрафторэтана, 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана, диоксида углерода или другого подходящего газа, отдельно или в комбинации. Аэрозоли в баллоне под давлением могут быть изготовлены в виде суспензий или растворов и могут включать подходящую пропеллентную композицию и различные вспомогательные вещества, такие как поверхностно-активные вещества, соразтворители и т.д. В случае аэрозоля под давлением единица дозы может быть определена посредством предоставления клапана для доставки дозированного количества. Капсулы и картриджи, например из желатина, для применения в ингаляторе или инсуффляторах может содержать порошковую смесь соединения и подходящую порошковую основу, такую как лактозу или крахмал.

Таблетки или пилюли композиции могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом, с получением лекарственной формы, предоставляющей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может включать внутренний и внешний компоненты дозы, при этом последний присутствует в форме оболочки по отношению к первому. Эти два компонента могут быть разделены кишечнорастворимым слоем, который служит для

предотвращения распада в желудке и позволяет внутреннему компоненту поступать в интактной форме в двенадцатиперстную кишку или задерживает его высвобождение. Различные материалы могут использоваться для таких кишечнорастворимых слоев или покрытий, при этом такие материалы включают ряд полимерных кислот, таких как шеллак и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут быть введены фармацевтические композиции, для перорального введения или путем инъекции, включают водные растворы, подходящим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также настойки и аналогичные фармацевтические разбавители. Подходящие диспергирующие или суспендирующие вещества для водных суспензий включают синтетические и натуральные смолы, такие как трагакант, гуммиарабик, альгинат, декстран, натрий карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон или желатин. Жидкие формы в подходящим образом ароматизированных суспендирующих или диспергирующих веществах могут также включать синтетические и натуральные смолы, например, трагакант, гуммиарабик, метилцеллюлозу и т.п. Для парентерального введения предпочтительны стерильные суспензии и растворы. Специалист в данной области озаботится выбором возможного соединения или соединения, которые должны быть добавлены в эти композиции таким образом, чтобы выгодные свойства, присущие настоящему изобретению, не изменялись или по существу не изменялись в результате предполагаемого добавления, как также объясняется в литературе, например, в справочнике "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery" (2007; под редакцией Mahato R; опубликовано CRC Press).

Подразумевается, что фармацевтическая композиция, раскрытая в данном описании, может применяться для лечения RORγ-ассоциированного заболевания, то есть действующие вещества содержатся в количестве, необходимом для достижения их предполагаемой цели. В этом объеме соединения формулы (I) или (Ia) следует вводить в эффективном количестве с использованием

фармацевтической композиции, как определено выше. Введение можно производить ежедневно или даже несколько раз в день при необходимости, и в количестве, которое может быть оптимальным или субоптимальным, если их сравнивать с дозами, которые обычно используются для таких соединений.

Термин "эффективное количество" относится к количеству соединения, достаточному для достижения требуемого терапевтического результата. В частности, соединения формулы (I) или (Ia) вводят в количествах, которые являются достаточными, чтобы продемонстрировать требуемый эффект.

Оптимальные дозы вводимых соединений формулы (I) или (Ia) могут быть легко определены специалистами в данной области, и будут изменяться в зависимости от конкретного используемого соединения, концентрации препарата, способа введения и степени тяжести состояния, подлежащего лечению. Кроме того, факторы, связанные с конкретным пациентом, подвергаемым лечению, включая возраст пациента, вес, диету и время введения, будут приводить к необходимости корректировки доз и интервала. Частота и/или доза относительно одновременных или отдельных введений может быть адаптирована специалистом в данной области в зависимости от функционального состояния пациента, патологии, формы введения и т.д. Например, соединение формулы (I) или (Ia) следует предоставлять в дозе, которая позволяет вводить его в количестве от 0,01 до 1000 мг/сут, предпочтительно от 0,1 до 10 мг/сут.

Соединения формулы (I) или (Ia) могут быть предпочтительно включены в лекарственную форму и/или введены в комбинации с одним или более другими терапевтически активными веществами, доступными в продаже или находящимися в стадии разработки, которые выбраны в соответствии со специфическим аутоиммунным, воспалительным, фиброзным или холестатическим нарушением или любыми другими нарушениями, которые могут быть ассоциированы в клинических условиях с указанным нарушением, и которые также следует лечить. Такое комбинированное введение включает две возможности: два средства вводят субъекту по существу в одно и то же время; или два средства вводят субъекту в разное время, с независимыми интервалами, которые могут перекрываться или не

перекрываться, или могут совпадать. Таким образом, изобретение также относится к набору компонентов, включающему соединение согласно изобретению в сочетании с другим терапевтически активным средством, для их одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии, в частности при лечении аутоиммунного, воспалительного, фиброзного или холестатического нарушения.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I) или (Ia) и по меньшей мере еще одно терапевтически активное средство.

Неполный перечень действующих веществ, которые могут быть предпочтительно включены в лекарственную форму и/или введены с соединениями формулы (I) или (Ia), включает:

- противовоспалительные средства;
- антиоксидантные средства;
- иммунодепрессанты;
- средства, применяемые при лечении астмы;
- средства, применяемые при лечении псориаза;
- средства, применяемые при лечении респираторных заболеваний;
- гепатопротекторные средства;
- средства, применяемые при лечении сердечной недостаточности или коронарной недостаточности;
- антигипертензивные и гипотензивные средства;
- антикоагулянты, сосудорасширяющие средства,
- антиишемические средства;
- средства, применяемые при лечении нарушений обмена веществ, такие как противодиабетические, гиполипидемические, гипохолестеринемические, противоатеросклеротические средства и средства против ожирения.
- противовирусные средства;
- противоопухолевые средства и средства для профилактики рака;
- антихолестатические средства;
- противofiброзные средства;
- средства против НЖБП;

– средства против НАСГ.

В конкретном варианте осуществления изобретение относится к применению соединения формулы (I) или (Ia) в комбинации с противофиброзным средством, средством против НЖБП или против НАСГ. Таким образом, изобретение относится к первому комбинированному продукту, включающему:

- а) модулятор ROR-гамма, такой как соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль; и
- б) другой терапевтически активный компонент.

В конкретном варианте осуществления другой терапевтически активный компонент является противофиброзным средством, средством против НЖБП или против НАСГ. В другом конкретном варианте осуществления другой терапевтически активный компонент является активатором PPAR, как определено ниже.

В конкретном варианте осуществления комбинированный продукт является композицией, включающей модулятор ROR-гамма и другое терапевтически активное средство, и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом варианте осуществления комбинированный продукт является набором компонентов, включающим компоненты а) и б) комбинированного продукта. Набор компонентов согласно изобретению предназначен для последовательного, отдельного или одновременного применения при лечении любого из указанных выше заболеваний.

В другом аспекте изобретение относится к комбинации модулятора ROR $\gamma$  и активатора PPAR. В конкретном варианте осуществления изобретение относится к композиции, включающей модулятор ROR $\gamma$  и активатор PPAR. В другом варианте осуществления изобретение относится к набору компонентов, включающему модулятор ROR $\gamma$  и активатор PPAR, для одновременного, отдельного или последовательного применения.

PPAR ( $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  (далее  $\delta$ ),  $\gamma$ ) относятся к семейству гормон-активируемых ядерных рецепторов. PPAR или "Рецепторы, Активируемые Пероксисомным Пролифератором", являются ядерными рецепторами из суперсемейства факторов транскрипции, активируемых следующими лигандами: стероиды/гормоны щитовидной

железы/ретиноиды. На настоящий момент у мышей и людей были идентифицированы три изотипа PPAR: PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$  и PPAR $\gamma$ . Тогда как экспрессия PPARb/d у людей представляется повсеместной, PPAR $\alpha$  и  $\gamma$  демонстрируют дифференцированное распределение в тканях (Braissant O and Wahli W, 1998). PPAR $\alpha$  экспрессируется в клетках с высокой катаболической активностью жирных кислот и в клетках с высокой пероксисомальной активностью (гепатоциты, кардиомиоциты, проксимальные почечные каналы, слизистая оболочка кишечника). PPARb/d экспрессируется повсеместно и распространен в большинстве тканей. Что касается экспрессии PPAR $\gamma$ , то он ограничен в основном жировой тканью, некоторыми клетками иммунной системы и сетчаткой, а в других органах присутствует лишь в незначительных количествах (Braissant O and Wahli W, 1998).

Рассматривая в качестве примера PPAR $\alpha$ , его действие опосредовано классом соединений, таких как фибраты, которые оказывают гипополипидемическое действие. Также были идентифицированы природные лиганды, такие как, например, жирные кислоты, эйкозаноиды (лейкотриен B<sub>4</sub>) и 8(S)-гидроксиэйкозатетраеновая кислота (Kliewer SA et al., 1997). PPAR были связаны главным образом с метаболизмом липидов и глюкозы. Активаторы PPAR, такие как фибраты, обеспечивают регуляцию концентрации холестерина и триглицеридов в плазме посредством активации PPAR $\alpha$  (Hourton D et al., 2001). Терапия фибратами приводит к увеличению окисления жирных кислот в печени. Фибраты также снижают синтез триглицеридов (Staels B и Auwerx J, 1998). Активаторы PPAR $\alpha$  также способны корректировать гипергликемию и уровень инсулина. Фибраты также уменьшают массу жировой ткани посредством механизма, который не зависит от потребления пищи и экспрессии гена лептина (Guerre-Millo M et al., 2000). Терапевтический интерес к агонистам PPAR $\gamma$  широко исследовали при лечении диабета 2-го типа (Spiegelman BM, 1998). Было показано, что агонисты PPAR $\gamma$  восстанавливают чувствительность к инсулину в целевых тканях и снижают уровни глюкозы, липидов и инсулина в плазме как в моделях диабета 2-го типа на животных, так и у людей (Ram VJ, 2003). Активация PPAR

лигандами также играет роль в регуляции экспрессии генов, которые участвуют в таких процессах, как воспаление, ангиогенез, пролиферация и дифференцировка клеток, апоптоз и активность iNOS, ММРазы и TIMP. Активация PPAR $\alpha$  в кератиноцитах приводит к прекращению их пролиферации и экспрессии генов, участвующих в дифференцировке (Komuves LG et al., 2000). Рецепторы PPAR обладают противовоспалительными свойствами, поскольку они негативно влияют на механизмы транскрипции, включающие другие факторы транскрипции, такие как NF- $\kappa$ B, или активаторы транскрипции, такие как STAT и AP-1 (Desvergne B and Wahli W, 1999). Указанные противовоспалительные и антипролиферативные свойства делают PPAR (и особенно PPAR $\alpha$ ) интересными терапевтическими мишенями для лечения таких заболеваний, как окклюзионные заболевания сосудов (атеросклероз и т.д.), гипертензия, заболевания, связанные с неоваскуляризацией (диабетическая ретинопатия и т.д.), воспалительные заболевания (воспалительные заболевания кишечника, псориаз и др.) и неопластические заболевания (канцерогенез и др.).

Комбинация согласно изобретению может применяться в качестве лекарственного средства. В конкретном варианте осуществления комбинация применяется для лечения одного из указанных выше заболеваний. Модулятор ROR $\gamma$  и активатор PPAR вводят нуждающемуся в этом субъекту в терапевтически эффективном количестве.

В конкретном варианте осуществления модулятором ROR в комбинации является соединение формулы (I) или (Ia).

В конкретном варианте осуществления активатором PPAR в комбинации является активатор PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$ , PPAR $\gamma$ , PPAR $\alpha/\delta$  (или двойной активатор PPAR $\alpha/\delta$ ), PPAR $\alpha/\gamma$  (или двойной активатор PPAR $\alpha/\gamma$ ), PPAR $\gamma/\delta$  (или двойной активатор PPAR $\gamma/\delta$ ) или PPAR $\alpha/\gamma/\delta$  (или пан-PPAR активатор).

В конкретном варианте осуществления агонистом PPAR-альфа является фибрат, такой как фенофибрат, ципрофибрат, пемафибрат, гемфиброзил, клофибрат, бинифибрат, клинофибрат, клофибриновая кислота, никофибрат, пирифибрат, плафибрид, ронифибрат, теофибрат, токофибрат или SR10171.

В конкретном варианте осуществления агонистом PPAR-гамма является глитазон (или тиазолидиндион), такой как росиглитазон, пиоглитазон, дейтеризованный пиоглитазон, эфатутазон, ATx08-001, OMS-405, CHS-131, THR-0921, SER-150-DN, KDT-501, GED-0507-34-Levo, CLC-3001 или ALL-4.

В конкретном варианте осуществления агонистом PPAR-дельта является GW501516 (эндурабол или  $\{4-[(4\text{-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-ил}]\text{метил}]\text{сульфанил}\}-2\text{-метилфенокси}\}\text{уксусная кислота})$ ), MBX8025 (селаделпар или  $\{2\text{-метил-4-[5-метил-2-(4-трифторметил-фенил)-2H-[1,2,3]триазол-4-илметилсульфанил}]\text{-фенокси}\}\text{-уксусная кислота})$ ), GW0742 ( $\{4-[[2\text{-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4-метил-5-тиазолил}]\text{метил}]\text{тио}\}-2\text{-метил-фенокси}\}\text{уксусная кислота})$ ), L165041, HPP-593 или NCP-1046.

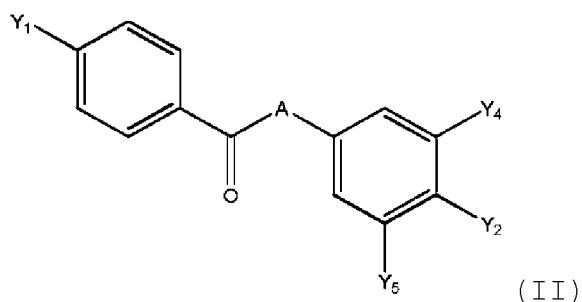
В конкретном варианте осуществления двойным агонистом PPAR-альфа/гамма является глитазар, такой как сароглитазар, алеглитазар, мураглитазар, тесаглитазар или DSP-8658.

В конкретном варианте осуществления двойным агонистом PPAR-альфа/дельта является элафибранор (GFT505) или T913659.

В конкретном варианте осуществления двойным агонистом PPAR-гамма/дельта является конъюгированная линолевая кислота (CLA) или T3D-959.

В конкретном варианте осуществления панагонистом PPAR-альфа/гамма/дельта является IVA337, ТТА (тетрадецилтиоуксусная кислота), бавахинин, GW4148, GW9135, беафибрат, лобеглитазон или CS038.

В более конкретном варианте активатором PPAR является соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

Y1 представляет собой галоген, группу Ra или Ga-Ra;

A представляет собой группу CH=CH или CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>;

Y2 представляет собой группу Gb-Rb;

Ga и Gb, идентичные или различные, представляют собой атом кислорода или серы;

Ra представляет собой атом водорода, незамещенную (C1-C6) алкильную группу, (C6-C14) арильную группу или (C1-C6) алкильную группу, которая замещена одним или более атомами галогена, (C1-C6) алкокси или (C1-C6) алкилтиогруппу, (C3-C14) циклоалкильные группы, (C3-C14) циклоалкилтиогруппы или гетероциклические группы;

Rb представляет собой (C1-C6) алкильную группу, которая замещена, по меньшей мере, группой -COORc, где Rc представляет собой атом водорода, или (C1-C6) алкильную группу, которая замещена или не замещена одним или более атомами галогена, (C3-C14) циклоалкильную группу или гетероциклические группы; и

Y4 и Y5, идентичные или различные, представляют собой (C1-C6) алкильную группу, которая замещена или не замещена одним или более атомами галогена, (C3-C14) циклоалкильные группы или гетероциклические группы.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (II):

Y1 представляет собой галоген, группу Ra или Ga-Ra;

A представляет собой группу CH=CH;

Y2 представляет собой группу Gb-Rb;

Ga и Gb, идентичные или различные, представляют собой атом кислорода или серы;

Ra представляет собой (C1-C6) алкильную или (C3-C14) циклоалкильную группу, в частности (C1-C7) алкильную или (C3-C14) циклоалкильную группу, которая замещена или не замещена одним или более атомами галогена;

Rb представляет собой (C1-C6) алкильную группу, которая замещена группой -COOR3, где Rc представляет собой атом водорода или алкильную группу, содержащую от одного до четырех атомов углерода; и

Y4 и Y5 независимо представляют собой (C1-C4) алкильную группу.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы

(II):

Y1 представляет собой группу Ra или Ga-Ra;

A представляет собой группу CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>;

Y2 представляет собой группу Gb-Rb;

Ga представляет собой атом кислорода или серы, и Gb представляет собой атом кислорода;

Ra представляет собой (C1-C6) алкильную или (C3-C7) циклоалкильную группу;

Rb представляет собой (C1-C6) алкильную группу, которая замещена, по меньшей мере, группой -COORc, где Rc представляет собой атом водорода или (C1-C4) алкильную группу; и

Y4 и Y5 независимо представляют собой (C1-C4) алкильную группу.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (II):

Y1 представляет собой атом галогена или группу Ra или Ga-Ra;

A представляет собой группу CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>;

Y2 представляет собой группу Gb-Rb;

Ga представляет собой атом кислорода или серы, и Gb представляет собой атом кислорода;

Ra представляет собой (C1-C6) алкильную или (C3-C14) циклоалкильную группу, которая замещена одним или более атомами галогена;

Rb представляет собой (C1-C6) алкильную группу, которая замещена или не замещена одним или более атомами галогена и замещена, по меньшей мере, группой -COORc, где Rc представляет собой атом водорода или алкильную группу (C1-C4); и

Y4 и Y5 представляют собой (C1-C4) алкильную группу.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (II), Gb является атомом кислорода, и Rb является (C1-C6) алкильной группой, которая замещена группой -COORc, где Rc представляет собой атом водорода или незамещенную нормальную или разветвленную (C1-C4) алкильную группу.

В конкретном варианте осуществления соединения формулы (II), Y1 является (C1-C6) алкилтиогруппой, которая включает (C1-

С6) алкильную группу, которая является нормальной или разветвленной, которая замещена или не замещена одним или более атомами галогена.

В конкретном варианте осуществления соединение формулы (II) выбрано из группы, состоящей из 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-карбоксидиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она (элафибранора или GFT505), 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-изопропилоксикарбонилдиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она, 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-третбутилоксикарбонилдиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она, 1-[4-трифторметилфенил]-3-[3,5-диметил-4-третбутилоксикарбонилдиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она, 1-[4-трифторметилфенил]-3-[3,5-диметил-4-карбоксидиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она, 1-[4-трифторметил-оксифенил]-3-[3,5-диметил-4-третбутилоксикарбонилдиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она, 1-[4-трифторметилоксифенил]-3-[3,5-диметил-4-карбоксидиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-она, 2-[2,6-диметил-4-[3-[4-(метилтио)фенил]-3-оксо-пропил]фенокси]-2-метилпропановой кислоты и изопропилового эфира 2-[2,6-диметил-4-[3-[4-(метилтио)фенил]-3-оксо-пропил]фенокси]-2-метилпропановой кислоты.

В более конкретном варианте осуществления активатором PPAR является 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-карбоксидиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-он (или элафибранор - GFT505) или его фармацевтически приемлемая соль.

В конкретном аспекте изобретение относится к комбинированному продукту, включающему:

i) модулятор ROR-гамма, в частности соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль;

ii) активатор PPAR, в частности соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, в частности элафибранор или его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретном варианте осуществления комбинированный продукт является композицией, включающей:

i) модулятор ROR-гамма, в частности соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль; и

ii) активатор PPAR, в частности соединение формулы (II) или

его фармацевтически приемлемую соль, в частности элафибранор или его фармацевтически приемлемую соль; и

iii) фармацевтически приемлемый носитель.

В конкретном варианте осуществления комбинированный продукт является набором компонентов, включающим:

i) модулятор ROR-гамма, в частности соединение формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль; и

ii) активатор PPAR, в частности соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, в частности элафибранор или его фармацевтически приемлемую соль;

для последовательного, отдельного или одновременного применения при лечении любого из указанных выше заболеваний.

Несколько других преимуществ изобретения проявятся при прочтении следующих примеров; их следует считать иллюстративными данными, а не ограничивающими.

#### ПРИМЕРЫ

Химические названия соответствуют номенклатуре IUPAC. Исходные материалы и растворители приобретали у коммерческих поставщиков (Acros Organic, Sigma Aldrich, Combi-Blocks, Fluorochem, Fluka, Alfa Aesar или Lancaster) и использовали без дополнительной очистки. Некоторые исходные материалы могут быть легко синтезированы специалистом в данной области. Чувствительные к воздуху и влажности реакции проводили в инертной атмосфере азота, а стеклянную посуду сушили в термостате. Попыток оптимизировать выход реакции не предпринимали. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках Merck с силикагелем 60 UV254 (250 мкм). Визуализацию выполняли УФ-излучением. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Geduran 60 (40–63 мкм) производства Merck. Температуры плавления (Тп) регистрировали на Buchi Melting Point В-545 и не корректировали. Все эксперименты с микроволновым облучением проводили в микроволновом реакторе Biotage Initiator. Спектры  $^1\text{H}$  регистрировали на спектрометре Bruker Advance I при 300 МГц. Химические сдвиги ( $\delta$ ) приведены в м.д. (миллионных долях) по отношению к гидрированным остаткам дейтерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта: 2,50 м.д. для

ДМСО-d<sub>6</sub>, 7,26 м.д. для CDCl<sub>3</sub> и 3,31 и 4,78 для метанола-d<sub>4</sub>. Расщепление спектральных линий обозначено следующим образом: с, синглет; д, дублет; дд, дублет дублетов; ддд, дублет дублетов дублетов; т, триплет; дт, дублет триплетов; к, квартет; м, мультиплет; шс, широкий синглет. Константы взаимодействия (J) указаны с точностью до 0,1 Гц. Все протестированные соединения показали химическую чистоту ≥95% при оценке с помощью ВЭЖХ на Merck HITACHI Lachrom L-7000 и детекторе с диодной матрицей Merck HITACHI L-7455 с колонкой Waters Symmetry C18 (3,5 мкм, 4,6\*75 мм) и при использовании градиента MeOH/воды Millipore, содержащей 0,1% муравьиной кислоты. Хроматограммы анализировали при использовании программы Lachrom версии 890-8800-09. Масс-спектрометрические измерения выполняли на Alliance 2695 и DAD-детекторе 2998, оборудованном детектором Acquity QDa производства Waters, с использованием колонки Waters Symmetry C18 (3,5 мкм, 4,6\*75 мм) и при использовании градиента MeOH/воды Millipore, содержащей 0,1% муравьиной кислоты (хроматограммы анализировали с помощью программы Empower 3) или их выполняли на приборе, оборудованном модулем бинарного градиента Waters 2545, УФ/вид детектором Waters 2489 и детектором Acquity QDa с использованием колонки Waters Symmetry C18 (3,5 мкм, 4,6\*75 мм) и при использовании градиента MeOH/воды Millipore, содержащей 0,1% муравьиной кислоты (хроматограммы анализировали с помощью MassLynx 4.1). Препаративную ВЭЖХ проводили на приборе, оборудованном модулем бинарного градиента Waters 2545, УФ/вид детектором Waters 2489, детектором Acquity QDa и контроллером образцов Waters 2767 при использовании колонки Waters SymmetryPrep C18 (7 мкм, 19\*150 мм) и градиента MeOH/воды Millipore, содержащей 0,1% муравьиной кислоты (хроматограммы анализировали с помощью MassLynx 4.1). Все растворители соответствовали степени чистоты для ВЭЖХ.

Соединения согласно изобретению получали в соответствии с общими способами и общими методиками синтеза, приведенными ниже. Репрезентативные методики, подходящие для получения соединений формулы (I) или (Ia), приведены на Схемах реакций для промежуточных (Фиг. 1 и Фиг. 2) и конечных (Фиг. 3) соединений.

Реагенты и условия могут быть адаптированы, и дополнительные стадии могут использоваться для получения дополнительных соединений, включенных в настоящее изобретение, имеющих альтернативные группы заместителей, или для получения таких соединений с более высоким выходом и/или более высокой чистотой.

**Пример 1: Синтез промежуточных соединений для синтеза соединений согласно изобретению**

Далее соединения, обозначенные "Пр. X", являются промежуточными соединениями, используемыми для синтеза соединений настоящего изобретения.

Общие стадии обработки и очистки проводили в соответствии с методиками, хорошо известными специалисту в данной области или такими, которые описаны в литературе: реакцию останавливали водой, соевым раствором или насыщ. р-ром  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Избыток или растворитель, использованный для реакции, удаляли при пониженном давлении. Водный слой три раза экстрагировали несмешивающимся с водой растворителем (например,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{EtOAc}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Очистку неочищенного материала выполняли либо с помощью двойной экстракции при использовании конц.  $\text{HCl}$  и/или  $2\text{N NaOH}$  путем образования гидрохлорида или очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании стандартных систем смесей (циклогексан/ $\text{EtOAc}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ ).

**Пример 1a: Синтез кислотных промежуточных соединений для синтеза соединений согласно изобретению**

**Промежуточное соединение Пр.1:** 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]уксусная кислота (Фигура 1A)

Таблица 1.1

| Соед. | Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные $^1\text{H}$ -ЯМР (растворитель)                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пр.1a | <p>трет-бутил-4-[4-(2-метокси-2-оксоэтил)фенил]пиперазин-1-карбоксилат</p> <p>- Стадия 1: Метил-4-бромфенилацетат (3,475 мл, 21,92 ммоль), 1-BOC-пиперазин (4,9 г, 26,31 ммоль) и карбонат цезия (7,142 г, 43,84 ммоль) вносили в пробирку с резьбовой крышкой, добавляли диоксан (90 мл) и дегазировали смесь током азота в течение 5 мин. Затем</p> |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       | <p>вводили трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (1,004 г, 1,096 ммоль) и X-Phos (1,045 г, 2,192 ммоль) и закрывали пробирку под атмосферой азота. Смесь нагревали до 90°C в течение 4 ч. ЖХМС показала полное превращение. Реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли EtOAc и фильтровали. Фильтрат промывали водой и соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Органический остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [80:20]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали с получением трет-бутил-4-[4-(2-метокси-2-оксоэтил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла (5,71 г, 78%).</p>                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Пр.1b | <p><b>хлорид 4-[4-(2-метокси-2-оксоэтил)фенил]пиперазин-1-ия</b><br/>         – Стадия 2: трет-бутил-4-[4-(2-метокси-2-оксоэтил)фенил]пиперазин-1-карбоксилат <b>Пр.1a</b> (5,71 г, 17,34 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и добавляли 4 М HCl (на 40 мл) в диоксане (43 мл, 173,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 72 ч. ЖХМС показала полное превращение. Реакционную смесь выпаривали, и неочищенный продукт использовали в таком виде в следующей стадии синтеза (гидрохлоридная соль, предполагаемый количественный выход).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Пр.1с | <p><b>метил-2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]ацетат</b><br/>         – Стадия 3: хлорид 4-[4-(2-метокси-2-оксоэтил)фенил]пиперазин-1-ия <b>Пр.1b</b> (1 г, 3.693 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) и добавляли Et<sub>3</sub>N (1,544 мл, 11,079 ммоль). Затем добавляли ацетилхлорид (5,036 мл, 5,54 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при кт в течение 16 ч. ЖХМС показала один пик продукта. Добавляли воду и водн. раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и градиентом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH от [100:0] до [80:20]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали с получением метил-2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]ацетата в виде желтого масла (967 мг, 95%).</p> |
| Пр.1  | <p><b>2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]уксусная кислота</b><br/>         – Стадия 4: метил-2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]ацетат <b>Пр.1с</b> (0,967 г, 3,499 ммоль) растворяли в ТГФ/H<sub>2</sub>O [4:1] (4 мл/1 мл) и добавляли моногидрат LiOH (0,147 г, 3,499 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться в течение 16 ч. ЖХМС показала 50% превращение. Добавляли дополнительное количество моногидрата LiOH (1,5 экв.) при 0°C и позволяли реакции нагреваться в течение 2 ч. ЖХМС показала полное превращение. Реакционную смесь выпаривали и по каплям добавляли 2М HCl при 0°C до pH 3. Образовывался осадок. Твердое вещество собирали с помощью фильтрования и промывали водой и Et<sub>2</sub>O с получением 2-[4-(4-</p>                                                                                                                                                                                                                                                           |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>ацетилпиперазин-1-ил)фенил]уксусной кислоты в виде бежевого твердого вещества. Это твердое вещество сушили при 50°C в вакууме до постоянной массы (550 мг, 78%).</p> <p>– <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>, d в м.д.): 2,14 (с, 3H), 3,08–3,20 (м, 4H), 3,57 (с, 2H), 3,58–3,65 (м, 2H), 3,70–3,80 (м, 2H), 6,88 (д, 2H, J=8,4 Гц), 7,19 (д, 2H, J=8,4 Гц).</p> |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Промежуточное соединение Пр.4:** 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]уксусная кислота (Фигура 1В)

Таблица 1.2

| Соед. | Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные <sup>1</sup> H-ЯМР (растворитель)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пр.4а | <p><b>2-(2-метил-5-нитрофенил)уксусная кислота</b></p> <p>– Стадия 1: в круглодонную колбу объемом 500 мл вносили конц. серную кислоту (130 мл) и охлаждали до -10°C. По каплям добавляли раствор о-толилуксусной кислоты (10 г, 66,58 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 мл). После этого медленно, по каплям, добавляли раствор конц. серной кислоты (27 мл) и азотной кислоты (2,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 1 ч и затем вливали в лед. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали в Et<sub>2</sub>O и отфильтровывали с получением 2-(2-метил-5-нитрофенил)уксусной кислоты в виде белого твердого вещества (4,21 г, 32%).</p>        |
| Пр.4б | <p><b>метил-2-(2-метил-5-нитрофенил)ацетат</b></p> <p>– Стадия 2: раствор соляной кислоты (10,8 мл, 43,12 ммоль) добавляли к раствору 2-(2-метил-5-нитрофенил)уксусной кислоты Пр.4а (4,21 г, 21,56 ммоль) в метаноле. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. ЖХМС показала образование ожидаемого продукта в виде одиночного пика. После охлаждения до кт и удаления растворителя в вакууме неочищенный продукт растворяли в воде и подщелачивали до pH&gt;12 при использовании 2Н NaOH. Раствор экстрагировали с использованием EtOAc и промывали объединенный органический слой соевым раствором, сушили, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Полученный твердый метил-2-(2-метил-5-нитрофенил)ацетат (4,31 г, 95%) использовали в таком виде в следующей стадии синтеза.</p> |
| Пр.4с | <p><b>метил-2-(5-амино-2-метилфенил)ацетат</b></p> <p>– Стадия 3: метил-2-(2-метил-5-нитрофенил)ацетат Пр.4б растворяли в этаноле (60 мл). К этому раствору добавляли шпатель 10% палладия на угле. После этого смесь дегазировали и подсоединяли баллон, наполненный водородом. Реакцию перемешивали при кт в течение 15 ч. Реакцию контролировали по ТСХ. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и сушили в глубоком вакууме с получением метил-2-(5-амино-2-метилфенил)ацетата (3,61 г,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | 98%) с высокой степенью чистоты. Дополнительная очистка не требовалась.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Пр. 4d | <p><b>метил-2-[2-метил-5-(пиперазин-1-ил) фенил] ацетат</b></p> <p>– Стадия 4: смесь метил-2-(5-амино-2-метилфенил) ацетата <b>Пр. 4с</b> (2,00 г, 11,16 ммоль), гидрохлорида бис-(2-хлорэтил) амина (1,99 г, 11,16 ммоль) в MeOH (20 мл) нагревали при 100°C в герметично закрытой пробирке и перемешивали в течение 72 ч. ЖХМС показала образование ожидаемого продукта в виде основного пика. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали нас. раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органический слой сушили, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Полученное коричневое масло очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии при элюировании CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH с получением метил-2-[2-метил-5-(пиперазин-1-ил) фенил] ацетата (0,82 г, 30%).</p>                                                                                                                                                                                            |
| Пр. 4е | <p><b>метил-2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил] ацетат</b></p> <p>– Стадия 5: Ацетилхлорид (260 мкл, 3,63 ммоль) добавляли к раствору метил-2-[2-метил-5-(пиперазин-1-ил) фенил] ацетата <b>Пр. 4d</b> (820 мг, 3,30 ммоль), Et<sub>3</sub>N (550 мкл, 3,96 ммоль) и каталитического количества DMAP в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) при 0°C под атмосферой азота. Реакционной смеси позволяли нагреться до кт и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь делили между EtOAc и водой. Органический слой промывали соевым раствором, сушили, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-колонок при элюировании CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH с получением метил-2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил] ацетата (0,85 г, 88%).</p>                                                                                                                                                                                                          |
| Пр. 4  | <p><b>гидрохлорид 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил] уксусной кислоты</b></p> <p>– Стадия 6: метил-2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил] ацетат <b>Пр. 4е</b> (0,85 г, 2,92 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтаноле (10 мл) и добавляли гидроксид триметиллола (1,583 г, 8,76 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 48 ч. ТСХ показала полное расходование исходного материала. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 1N HCl. Органический слой сушили, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, с последующим образованием гидрохлорида, с получением гидрохлорида 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил] уксусной кислоты в виде почти белого твердого вещества (0,53 г, 64%).</p> <p>– 1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, d в м.д.): 2,07 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 3,33 (м, 4H), 3,59 (с, 2H), 3,79 (м, 4H), 7,25 (м, 3H).</p> |

Промежуточное соединение **Пр. 6:** 2-(5-{4-[(трет-бутокси) карбонил] пиперазин-1-ил}-2-фторфенил) уксусная кислота (Фигура 1C)

Таблица 1.3

| Соед.  | Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные $^1\text{H}$ -ЯМР (растворитель)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пр. 6а | <p align="center"><b>метил-2-(5-бром-2-фторфенил)ацетат</b></p> <p>– Стадия 1: 5-бром-2-фтор-фенилуксусную кислоту (5 г, 21,46 ммоль) растворяли в MeOH (150 мл). Добавляли 4 M HCl в диоксане (20 мл) и нагревали смесь до 50°C в течение 16 ч. Смесь выпаривали досуха с получением желтого масла. Масло пропускали через слой силикагеля с гептаном/EtOAc [1:1]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-2-(5-бром-2-фторфенил)ацетата (5,01 г, 95%) в виде бесцветного масла.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Пр. 6б | <p align="center"><b>метил-2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]ацетат</b></p> <p>– Стадия 2: метил-2-(5-бром-2-фторфенил)ацетат Пр. 6а (1,50 г, 6,57 ммоль) растворяли в сухом толуоле (45 мл). Смесь барботировали азотом. Добавляли 1-ацетилпиперазин (1,95 г, 15,18 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,23 г, 15,18 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (285 мг, 0,30 ммоль) и DavePhos (240 мг, 0,62 ммоль) и нагревали смесь до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой выпаривали досуха и два раза очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и градиентом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH от [100:0] до [95:5]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали раствор досуха с получением метил-2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]ацетата (1,65 г, 92%) в виде темно-желтого масла.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Пр. 6  | <p align="center"><b>2-(5-{4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил}-2-фторфенил)уксусная кислота</b></p> <p>– Стадия 3: метил-2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-ацетат Пр. 6б (960 мг, 3,26 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл). Добавляли воду (4 мл), затем моногидрат гидроксида лития (411 мг, 9,78 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение 16 ч. Добавляли дополнительно количество моногидрата гидроксида лития (2 экв.) и продолжали перемешивание при кт в течение 24 ч. Добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (1,067 г, 4,89 ммоль) и продолжали перемешивание при кт в течение 5 ч. Реакцию контролировали по ТСХ. Смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и добавляли воду и 1 N HCl при энергичном перемешивании, пока не был достигнут pH 3-4. Фазы разделяли и выпаривали органический слой досуха с получением бледно-желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и градиентом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH от [100:0] до [95:5]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали раствор досуха с получением бледно-желтого твердого вещества. Твердое вещество растирали с Et<sub>2</sub>O, фильтровали и сушили в вакууме при 60°C до постоянной массы. 2-(5-{4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил}-2-фторфенил)уксусную кислоту выделяли в виде белого твердого вещества (471 мг,</p> |

|                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 43%).<br>– <sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , d в м.д.): 1,42 (с, 9H), 3,00–3,03 (м, 4H), 3,43–3,45 (м, 4H), 3,55 (с, 2H), 6,84–6,93 (м, 2H), 7,00–7,06 (м, 1H), 12,4 (ш(с), 1H). |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Промежуточное соединение Пр.8: 2-(5-{4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил}-2-метилфенил)уксусная кислота (Фигура 1D)

Таблица 1.4

| Соед. | Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные <sup>1</sup> H-ЯМР (растворитель)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пр.8а | <p><b>трет-бутил-4-[3-(2-метокси-2-оксоэтил)-4-метилфенил]пиперазин-1-карбоксилат</b></p> <p>– Стадия 1: к раствору метил-2-[2-метил-5-(пиперазин-1-ил)фенил]ацетат <b>Пр.4d</b> (460 мг, 1,85 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (450 мг, 2,03 ммоль), Et<sub>3</sub>N (310 мкл, 2,22 ммоль) и каталитическое количество DMAP. Смесь перемешивали при кт в течение 15 ч. Реакционную смесь промывали водой и соевым раствором, сушили, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии при элюировании гептанами и EtOAc с получением трет-бутил-4-[3-(2-метокси-2-оксоэтил)-4-метилфенил]пиперазин-1-карбоксилата (410 мг, 64%).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Пр.8  | <p><b>2-(5-{4-[(трет-бутокси)карбонил]пиперазин-1-ил}-2-метилфенил)уксусная кислота</b></p> <p>– Стадия 2: трет-бутил-4-[3-(2-метокси-2-оксоэтил)-4-метилфенил]пиперазин-1-карбоксилат <b>Пр.8а</b> растворяли в ТГФ-H<sub>2</sub>O (4:1, 8 мл 2 мл) и добавляли моногидрат гидроксида лития (150 мг, 3,54 ммоль) при 0 °С. Затем реакционной смеси позволяли нагреться и перемешивали при кт в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 1Н НСl. Органический слой сушили, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии при элюировании CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. Твердое вещество, полученное при выпаривании соответствующих фракций, растирали в Et<sub>2</sub>O и фильтровали с получением 2-(5-{4-[(трет-бутокси)карбонил]-пиперазин-1-ил}-2-метилфенил)уксусной кислоты (295 мг, 75%) в виде почти белого твердого вещества. Соединение использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.</p> <p>– <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>, d в м.д.): 1,48 (с, 9H), 2,24 (с, 3H), 3,08 (м, 4H), 3,57 (м, 4H), 3,61 (с, 2H), 6,79 (д, 1H, J=9 Гц), 6,80 (с, 1H), 7,09 (д, 1H, J=9 Гц).</p> |

Промежуточное соединение Пр.11: 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]уксусная кислота (Фигура 1E)

Таблица 1.5

| Соед. | Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные <sup>1</sup> H-ЯМР (растворитель) |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пр.11 | <b>2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]уксусная кислота</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|       | - Метил-2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]ацетат                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|       | <p>Пр.6b (500 мг, 1,70 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтано (10 мл). Добавляли гидроксид триметилолова (614 мг, 3,40 ммоль) и нагревали смесь до 50°C в течение 48 ч. Смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и приливали 0,1N HCl с получением мутной эмульсии. Смесь фильтровали через слой Celite. Фазы разделяли после фильтрования и органический слой выпаривали досуха с получением желтого масла. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и градиентом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH от [100:0] до [95:5]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали раствор досуха с получением бесцветного масла. Масло растирали с Et<sub>2</sub>O с получением белого твердого вещества. Супернатант удаляли и сушили твердое вещество в вакууме до постоянной массы с получением 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]уксусной кислоты (249 мг, 52%) в виде белого твердого вещества.</p> <p>- <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, d в м.д.): 2,04 (с, 3H), 2,99-3,09 (м, 4H), 3,56 (ш(с), 6H), 6,84-6,89 (м, 1H), 6,92-6,95 (м, 1H), 7,00-7,06 (м, 1H), 12,40 (с, 1H).</p> |

**Промежуточное соединение Пр.14:** 2-[2-фтор-5-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)фенил]уксусная кислота (Фигура 1F)

Таблица 1.6

| Соед.   | Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные <sup>1</sup> H-ЯМР (растворитель)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пр.14 а | <p align="center"><b>метил-2-[2-фтор-5-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил) фенил] ацетат</b></p> <p>– Стадия 1: метил-2-(5-бром-2-фторфенил)ацетат <b>Пр.6а</b> (250 мг, 1 ммоль), 1-метансульфонилпиперазин (410 мг, 2,50 ммоль) и DavePhos (39 мг, 0,10 ммоль) вносили в пробирку с резьбовой крышкой, добавляли сухой толуол (5 мл) и дегазировали смесь током азота в течение 5 мин. Затем добавляли трехосновный фосфат калия (530 мг, 2,50 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (45 мг, 0,05 ммоль) и закрывали пробирку под атмосферой азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Полученное масло очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании смесью гептанов и EtOAc. После выпаривания соответствующих фракций метил-2-[2-фтор-5-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)фенил]ацетат (249 мг, 75%) получали в виде бледно-желтого масла.</p> |
| Пр.14   | <p align="center"><b>2-[2-фтор-5-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил) фенил]уксусная кислота</b></p> <p>– Стадия 2: метил-2-[2-фтор-5-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)фенил]ацетат <b>Пр.14а</b> (249 мг, 0,75 ммоль) растворяли в ТГФ-H<sub>2</sub>O (4:1, 8 мл 2 мл) и добавляли моногидрат</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>гидроксида лития (95 мг, 2,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали 1Н НСl. Органический слой сушили, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и MeOH. Твердое вещество, полученное при выпаривании соответствующих фракций, растирали в Et<sub>2</sub>O и фильтровали с получением 2-[2-фтор-5-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)фенил]уксусной кислоты (89 мг, 38%) в виде белого твердого вещества.</p> <p>– 1Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, d в м.д.): 2,93 (с, 3Н), 3,20 (м, 8Н), 3,57 (с, 2Н), 6,93 (м, 2Н), 7,04 (т, 1Н, J=9 Гц), 12,43 (ш(с), 1Н).</p> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Промежуточное

соединение

Пр.15:

2-[4-(4-

метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]уксусная кислота (Фигура 1G)

Таблица 1.7

| Соед.   | Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные <sup>1</sup> Н-ЯМР (растворитель)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пр.15 а | <p><b>2-[4-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]ацетат</b></p> <p>– Стадия 1: метил-2-(4-бромфенил)ацетат (500 мг, 2,19 ммоль) растворяли в сухом толуоле (30 мл). Смесь барботировали азотом. Добавляли 4-(метилсульфонил)пиперидин (715 мг, 4,37 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (100 мг, 0,11 ммоль), XPhos (105 мг, 0,22 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,775 г, 5,47 ммоль) и нагревали смесь до 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до кт и фильтровали через слой Celite, и фильтрат выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [20:80]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали раствор досуха с получением метил-2-[4-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]ацетата (680 мг, количественный выход) в виде бесцветного масла.</p>                                                                                                                   |
| Пр.15   | <p><b>2-[4-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]уксусная кислота</b></p> <p>– Стадия 2: метил-2-[4-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]ацетат <b>Пр.15а</b> (780 мг, 2,50 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл). Добавляли воду (5 мл), затем моногидрат гидроксида лития (210 мг, 5,01 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение 16 ч. ТГФ удаляли в вакууме. Добавляли EtOAc и воду, затем 1Н НСl при энергичном перемешивании, пока не был достигнут рН 4. Фазы разделяли. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали раствор досуха с получением желтого твердого вещества. Полученный материал растирали и промывали Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, и сушили в глубоком вакууме с получением 2-[4-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]уксусной кислоты (614 мг, 82%) в виде белого твердого вещества.</p> <p>– 1Н-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, d в м.д.): 1,70 (м, 2Н), 2,04 (м, 2Н), 2,70 (т, 2Н, J=12,1 Гц), 2,95 (с, 3Н), 3,43 (м,</p> |

|  |                                                                               |
|--|-------------------------------------------------------------------------------|
|  | 2H), 3,81 (д, 2H, J=12,5 Гц), 6,90 (д, 2H, J=8,4 Гц), 7,10 (д, 2H, J=8,4 Гц). |
|--|-------------------------------------------------------------------------------|

**Промежуточное соединение Пр.16:** 2-[4-(4-ацетилпиперидин-1-ил)фенил]уксусная кислота (Фигура 1H)

Таблица 1.8

| Соед.   | Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные <sup>1</sup> H-ЯМР (растворитель)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пр.16 а | <p>2-[4-(4-ацетилпиперидин-1-ил)фенил]ацетат</p> <p>– Стадия 1: метил-2-(4-бромфенил)ацетат (200 мг, 0,87 ммоль) растворяли в сухом толуоле (10 мл). Смесь барботировали азотом. Добавляли гидрохлорид 4-ацетилпиперидина (286 мг, 1,75 ммоль), Pd2(dba)3 (40 мг, 0,044 ммоль), XPhos (42 мг, 0,088 ммоль) и Cs2CO3 (710 мг, 2,19 ммоль) и нагревали смесь до 90°C в течение 16 ч. Раствор охлаждали до кт и фильтровали через слой Celite, и фильтрат выпаривали досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [20:80]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали раствор досуха с получением метил-2-[4-(4-ацетилпиперидин-1-ил)фенил]ацетата (226 мг, 94%) в виде бесцветного масла.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Пр.16   | <p><b>2-[4-(4-ацетилпиперидин-1-ил)фенил]уксусная кислота</b></p> <p>– Стадия 2: метил-2-[4-(4-ацетилпиперидин-1-ил)фенил]ацетат Пр.16а (452 мг, 1,64 ммоль) растворяли в ТГФ:Н2О (15 мл 3 мл) и добавляли моногидрат гидроксида лития (138 мг, 3,28 ммоль) при 0°C. Затем реакционной смеси позволяли нагреться и перемешивали при кт в течение 20 ч. ТГФ удаляли в вакууме и добавляли 1 Н HCl до pH 6. Продукт экстрагировали EtOAc и объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO4, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании CH2Cl2 и градиентом CH2Cl2/MeOH (9:1) от [100:0] до [0:100]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали с получением бледно-розового твердого вещества. Это твердое вещество растирали с Et2O и фильтровали с получением 2-[4-(4-ацетилпиперидин-1-ил)фенил]уксусной кислоты (21 мг, 5%) в виде бледно-розового твердого вещества. Фильтрат выпаривали с получением второй фракции требуемого соединения в виде белого твердого вещества (44 мг, 10%).</p> <p>– <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl3, d в м.д.): 1,85-1,67 (м, 2H), 1,97 (д, 2H, J=12,8 Гц), 2,19 (с, 3H), 2,35-2,53 (м, 1H), 2,75 (т, 2H, J=11,3 Гц), 3,57 (с, 2H), 3,68 (д, 2H, J=12,4 Гц), 6,89 (д, 2H, J=8,4 Гц), 7,17 (д, 2H, J=8,4 Гц).</p> |

**Промежуточное соединение Пр.17:** 2-[3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]уксусная кислота (Фигура 1I)

Таблица 1.9

| Соед.      | Исходные соединения, условия реакции и очистки,<br>Выход, внешний вид, данные $^1\text{H}$ -ЯМР (растворитель)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пр.17<br>а | <p><b>метил-2-[3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]ацетат</b></p> <p>– Стадия 1: метил-2-(3-бромфенил)ацетат (276 мкл, 1,74 ммоль), 1-ацетилпиперазин (540 мкл, 4,364 ммоль) и <math>\text{Cs}_2\text{CO}_3</math> (2,272 мг, 6,976 ммоль) вносили в пробирку с резьбовой крышкой, добавляли сухой толуол (10 мл) и барботировали смесь азотом в течение 5 мин. Затем добавляли <math>\text{Pd}_2(\text{dba})_3</math> (76 мг, 0,084 ммоль) и XPhos (80 мг, 0,172 ммоль) и закрывали пробирку под атмосферой азота. Реакционную смесь перемешивали при <math>120^\circ\text{C}</math> в течение 20 ч. Раствор охлаждали до кт, разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой выпаривали досуха и очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [20:80]. Объединенные фракции выпаривали досуха с получением метил-2-[3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]ацетата (331 мг, 69%) в виде темно-желтого масла.</p>                                                                                                                           |
| Пр.17      | <p><b>2-[3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]уксусная кислота</b></p> <p>– Стадия 2: метил-2-[3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]ацетат <b>Пр.17а</b> (290 мг, 1,049 ммоль) растворяли в ТГФ (8 мл). Добавляли воду (2 мл), затем моногидрат гидроксида лития (88 мг, 2,098 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение 16 ч. Остаток абсорбировали непосредственно на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании <math>\text{CH}_2\text{Cl}_2</math> и градиентом <math>\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}</math> от [100:0] до [80:20]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали раствор досуха с получением красного масла. Полученное масло сушили в глубоком вакууме с получением 2-[3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]уксусной кислоты (118 мг, 43%) в виде красного вязкого твердого вещества.</p> <p>– <math>^1\text{H}</math>-ЯМР (300 МГц, <math>\text{DMSO}-d_6</math>, <math>d</math> в м.д.): 2,04 (с, 3H), 3,07-3,15 (м, 4H), 3,46 (с, 2H), 3,57 (м, 4H), 6,71 (д, 1H, <math>J=7,4</math> Гц), 6,81-6,85 (м, 2H), 7,15 (т, 1H, <math>J=7,7</math> Гц).</p> |

**Промежуточное соединение Пр.18:** 2-[2-фтор-5-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]уксусная кислота (Фигура 1J)

Таблица 1.10

| Соед.      | Исходные соединения, условия реакции и очистки,<br>Выход, внешний вид, данные $^1\text{H}$ -ЯМР (растворитель)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пр.18<br>а | <p><b>метил-2-[2-фтор-5-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]ацетат</b></p> <p>– Стадия 1: метил-2-(5-бром-2-фторфенил)ацетат <b>Пр.6а</b> (500 мг, 2,02 ммоль) растворяли в сухом толуоле (10 мл). Смесь барботировали азотом. Добавляли 4-(метилсульфонил)пиперидин (826 мг, 5,06 ммоль), <math>\text{K}_3\text{PO}_4</math> (1,073 мг, 5,06 ммоль), <math>\text{Pd}_2(\text{dba})_3</math> (92 мг, 0,10 ммоль) и DavePhos (79 мг, 0,20 ммоль). Смесь нагревали до <math>110^\circ\text{C}</math> в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой выпаривали досуха и очищали с помощью колоночной</p> |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       | хроматографии при элюировании гептаном и градиентом гептана/EtOAc от [100:0] до [0:100]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-2-[2-фтор-5-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]ацетата (200 мг, 30%) в виде желтого масла.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Пр.18 | <p align="center"><b>2-[2-фтор-5-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]уксусная кислота</b></p> <p>– Стадия 2: метил-2-[2-фтор-5-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]ацетат (200 мг, 0,61 ммоль) растворяли в ТГФ (8 мл). Добавляли воду (2 мл), затем моногидрат гидроксида лития (50 мг, 1,21 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение 16 ч. ТГФ удаляли в вакууме. Добавляли EtOAc и воду, затем 1 Н HCl при энергичном перемешивании, пока не был достигнут pH 4. Фазы разделяли. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Полученное твердое вещество промывали Et<sub>2</sub>O и сушили в глубоком вакууме с получением 2-[2-фтор-5-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]уксусной кислоты (125 мг, 65%) в виде белого твердого вещества.</p> <p>– <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, d в м.д.): 1,70 (дд, 2H, J=12,3 Гц, J=3,5 Гц), 2,08 (ш(с), 2H), 2,69 (т, 2H, J=11,9 Гц), 2,96 (с, 3H), 3,55 (с, 2H), 3,73 (д, 2H, J=12,3 Гц), 6,83-6,96 (м, 2H), 7,01 (м, 1H).</p> |

**Промежуточное соединение**      **Пр.19:**      2-[3-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]уксусная кислота (Фигура 1K)

Таблица 1.11

| Соед.  | Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные <sup>1</sup> H-ЯМР (растворитель)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пр.19а | <p align="center"><b>метил-2-[3-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]ацетат</b></p> <p>– Стадия 1: метил-2-(3-бромфенил)ацетат (500 мг, 2,18 ммоль), 4-метансульфонилпиперидин (891 мг, 5,46 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,845 г, 8,73 ммоль) вносили в пробирку с резьбовой крышкой, добавляли сухой толуол (10 мл) и дегазировали смесь током азота в течение 5 мин. Затем вводили Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (100 мг, 0,11 ммоль) и XPhos (104 мг, 0,22 ммоль) и закрывали пробирку под атмосферой азота. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали раствор досуха при пониженном давлении. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном/EtOAc от [100:0] до [20:80]. Содержащие продукт фракции объединяли. Объединенные фракции выпаривали досуха с получением метил-2-[3-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]ацетата <b>Пр.19а</b> (475 мг, 58%) в виде темно-желтого масла.</p> |
| Пр.19  | <p align="center"><b>2-[3-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]уксусная кислота</b></p> <p>– Стадия 2: моногидрат гидроксида лития (64 мг, 1,53 ммоль) добавляли к смеси метил-2-[3-(4-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]ацетата <b>Пр.19а</b> (475 мг, 1,53 ммоль) в ТГФ (10 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. Добавляли EtOAc и воду для гашения смеси. Затем к смеси добавляли 1М HCl при энергичном перемешивании, пока не был достигнут pH=2. Органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и выпаривали раствор досуха. Водный слой также выпаривали досуха. Полученные сухие вещества очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH от [100:0] до [90:10]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 2-[3-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]уксусной кислоты <b>Пр.19</b> (256 мг, 56%) в виде коричневого твердого вещества.</p> <p>– <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, d в м.д.): 1,69 (м, 2H), 2,07 (д, 2H), 2,73 (т, 2H), 2,95 (с, 3H), 3,49 (с, 2H), 3,82 (д, 2H), 6,68 (д, 1H), 6,84 (м, 2H), 7,15 (т, 1H), 12,26 (с, 1H).</p> |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Промежуточное соединение Пр.20:** 2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]уксусная кислота (Фигура 1L)

Таблица 1.12

| Соед.   | Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные <sup>1</sup> H-ЯМР (растворитель)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пр.20 а | <p><b>метил-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]ацетат</b></p> <p>– Стадия 1: метил-2-(3-бромфенил)ацетат (1,0 г, 4,37 ммоль), 1-метилпиперазин (726 мкл, 6,55 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,13 г, 6,55 ммоль) вносили в пробирку с резьбовой крышкой, добавляли сухой толуол (20 мл) и дегазировали смесь током азота в течение 5 мин. Затем вводили Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (200 мг, 0,22 ммоль) и DavePhos (172 мг, 0,44 ммоль) и закрывали пробирку под атмосферой азота. Смесь нагревали до 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли EtOAc и водой. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гептаном:EtOAc в градиенте от [100:0] до [0:100]. Содержащие продукт фракции повторно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в градиенте от [100:0] до [80:20]. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением метил-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]ацетата <b>Пр.20а</b> (648 мг, 60%) в виде желтого масла.</p> |
| Пр.20   | <p><b>2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]уксусная кислота</b></p> <p>– Стадия 2: моногидрат гидроксида лития (328 мг, 7,83 ммоль) добавляли к смеси метил-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]ацетата <b>Пр.20а</b> (648 мг, 2,61 ммоль) в ТГФ (12 мл) и H<sub>2</sub>O (6 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. К смеси добавляли EtOAc и воду. Затем к смеси добавляли 1М HCl при энергичном перемешивании, пока не был достигнут pH=2. Органический и водный слой</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>разделяли. Водный слой выпаривали досуха. Неочищенный материал очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографической колонки. Использовали метод ММР2ВІС+метанол. Содержащие продукт фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]уксусной кислоты <b>Пр.20</b> (241 мг, 39%) в виде белого твердого вещества.</p> <p>– <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, d в м.д.): 2,21 (с, 3H), 2,44 (т, 4H), 3,10 (т, 4H), 3,47 (с, 2H), 6,66 (д, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 7,13 (т, 1H). Кислотный протон обменивался с дейтерированным растворителем.</p> |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Промежуточное соединение** **Пр.21:** 2-[3-(4-сульфамойлпиперазин-1-ил)фенил]уксусная кислота (Фигура 1М)

Таблица 1.13

| Соед.          | Исходные соединения, условия реакции и очистки, Выход, внешний вид, данные <sup>1</sup> H-ЯМР (растворитель)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Пр.21 а</b> | <p><b>трет-бутил-4-[3-(2-метокси-2-оксоэтил)фенил]пиперазин-1-карбоксилат</b></p> <p>– Стадия 1: метил-2-(3-бромфенил)ацетат (1,86 г, 8,12 ммоль), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (2,27 г, 12,18 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,30 г, 16,24 ммоль) вносили в пробирку с резьбовой крышкой, добавляли сухой толуол (10 мл) и дегазировали смесь током азота в течение 5 мин. Затем вводили Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (371 мг, 0,41 ммоль) и XPhos (387 мг, 0,81 ммоль) и закрывали пробирку под атмосферой азота. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 20 ч. После охлаждения до кт смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле при использовании гептана/EtOAc в качестве элюента. Фракции собирали и выпаривали досуха с получением трет-бутил-4-[3-(2-метокси-2-оксоэтил)фенил]пиперазин-1-карбоксилата <b>Пр.21а</b> (2,20 г, 74%).</p> |
| <b>Пр.21 б</b> | <p><b>метил-2-[3-(пиперазин-1-ил)фенил]ацетат</b></p> <p>– Стадия 2: трет-бутил-4-[3-(2-метокси-2-оксоэтил)фенил]-пиперазин-1-карбоксилат <b>Пр.21а</b> (2,20 г, 6,58 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл). К раствору добавляли HCl (4M в диоксане) и перемешивали смесь при кт в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали досуха. Образовавшееся твердое вещество повторно растворяли в ДХМ и промывали водным раствором нас. NaHCO<sub>3</sub>. Две фазы разделяли, и органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением метил-2-[3-(пиперазин-1-ил)фенил]ацетата <b>Пр.21б</b> (1,38 г, 89%).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Пр.21 с</b> | <p><b>метил-2-{3-[4-({ [ (трет-бутокс) карбонил] амино} сульфонил) - пиперазин-1-ил]фенил}ацетат</b></p> <p>– Стадия 3: трет-бутанол (320 мкл, 3,41 ммоль) добавляли к раствору хлорсульфонилизотиоцианата (304 мкл, 3,41 ммоль) в сухом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 мл) при 0°C. После 30 минут</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                | <p>перемешивания добавляли Et<sub>3</sub>N (511 мкл, 3,74 ммоль) и смесь медленно добавляли (высокоэкзотермическая реакция!) к раствору метил-2-[3-(пиперазин-1-ил)фенил]ацетата <b>Пр.21b</b> (800 мг, 3,41 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 мл). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. ТСХ показала полное превращение и отсутствие исходного материала. В реакционную смесь вливали небольшое количество нас. раствора NaHCO<sub>3</sub>, затем экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O. После разделения фаз органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. Фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-{3-[4-({[(трет-бутокси)карбонил]амино}сульфонил)пиперазин-1-ил]фенил}ацетата <b>Пр.21c</b> (545 мг, 38%) в виде желтого масла.</p>                                                                                                                                                                         |
| <b>Пр.21 d</b> | <p style="text-align: center;"><b>2-{3-[4-({[(трет-бутокси)карбонил]амино}сульфонил)пиперазин-1-ил]фенил}уксусная кислота</b></p> <p>– Стадия 4: моногидрат гидроксида лития (49 мг, 1,18 ммоль) добавляли к смеси метил-2-{3-[4-({[(трет-бутокси)карбонил]-амино}сульфонил)пиперазин-1-ил]фенил}ацетата <b>Пр.21c</b> (490 мг, 1,18 ммоль) в ТГФ (8 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при кт в течение 20 ч. Добавляли еще моногидрат гидроксида лития (1 экв.) и перемешивали реакцию в течение 5 ч. Реакционную смесь выпаривали в вакууме. Затем добавляли EtOAc и H<sub>2</sub>O и отделяли органический слой. К водному слою добавляли EtOAc. К смеси при энергичном перемешивании добавляли 1N HCl до pH=4. Органические экстракты объединяли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и выпаривали раствор досуха. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле при элюировании в градиенте гептана/EtOAc. Фракции объединяли и выпаривали досуха с получением 2-{3-[4-({[(трет-бутокси)карбонил]амино}сульфонил)пиперазин-1-ил]фенил}уксусной кислоты <b>Пр.21c</b> (418 мг, 89%) в виде желтого твердого вещества.</p> |
| <b>Пр.21</b>   | <p style="text-align: center;"><b>2-[3-(4-сульфамоилпиперазин-1-ил)фенил]уксусная кислота</b></p> <p>– Стадия 5: 2-{3-[4-({[(трет-бутокси)карбонил]амино}сульфонил)-пиперазин-1-ил]фенил}уксусную кислоту <b>Пр.21c</b> (190 мг, 0,48 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) и добавляли HCl в диоксане (4M) (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 20 ч. После завершения реакции смесь выпаривали досуха. Неочищенный материал промывали диэтиловым эфиром, фильтровали и сушили в вакууме с получением белого твердого вещества. Это твердое вещество очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле при использовании в качестве элюента градиента CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. Собранные фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением 2-[3-(4-сульфамоилпиперазин-1-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | ил)фенил]уксусной кислоты <b>Пр.21</b> (18 мг, 12%) в виде белого твердого вещества.<br>– <sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , d в м.д.): 3,08 (с, 4H), 3,22 (д, 4H, J=4,6 Гц), 3,49 (с, 2H), 6,71 (д, 1H, J=7,6 Гц), 6,83–6,87 (м, 4H), 7,17 (т, 1H, J=7,6 Гц). Кислотный протон обменивался с дейтерированным растворителем. |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Пример 1b: Синтез промежуточных аминов для синтеза соединений согласно изобретению**

Следующие амины доступны в продаже

Следующие амины получали согласно методике, описанной в WO2006035157

Таблица 1.11

|             |                                                 |
|-------------|-------------------------------------------------|
| <b>Пр.2</b> | фенил[2-(пиперидин-1-ил)фенил]метанамин         |
| <b>Пр.3</b> | 3-метил-1-[2-(пиперидин-1-ил)фенил]бутан-1-амин |

Следующие амины получали согласно методике, описанной в WO2016102633

Таблица 1.12

|              |                                                               |
|--------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Пр.5</b>  | [4-метил-2-(пирролидин-1-ил)фенил](фенил)метанамин            |
| <b>Пр.7</b>  | [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](фенил)метанамин             |
| <b>Пр.9</b>  | [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамин |
| <b>Пр.13</b> | [2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил](фенил)метанамин              |

**Промежуточное соединение Пр.10:** [2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил](5-метилфуран-2-ил)метанамин (Фигура 2A)

Таблица 1.13

| Соед.          | Исходные соединения, условия реакции и очистки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Выход, внешний вид, данные <sup>1</sup> H-ЯМР (растворитель) |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Пр.10 а</b> | <b>2-(азепан-1-ил)-4-метоксибензальдегид</b><br>– Стадия 1: раствор 2-бром-4-метоксибензальдегида (0,5 г, 2,33 ммоль), гексаметиленimina (262 мкл, 2,33 ммоль), BINAP (58 мг, 0,10 ммоль), Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (43 мг, 0,05 ммоль) и Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,134 г, 3,48 ммоль) в сухом толуоле (15 мл) нагревали при 95°C в течение 17 ч. Для остановки реакции добавляли воду. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO <sub>4</sub> , фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании смеси гексанов/EtOAc в качестве элюента ([100:1] – [20:1]) с получением 2-(азепан-1-ил)-4-метоксибензальдегида (526 мг, 96%) |                                                              |
| <b>Пр.10 б</b> | <b>N-{[2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил]метилен}-2-метилпропан-2-сульфинамид</b><br>– Стадия 2: раствор 2-(азепан-1-ил)-4-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                              |

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | <p>метоксибензальдегида <b>Пр.10а</b> (526 мг, 2,25 ммоль), этилата титана (1,9 мл, 9,02 ммоль), 2-метил-пропан-сульфинамида (276 мг, 2,48 ммоль) в сухом ТГФ выдерживали при кт. Для остановки реакции добавляли воду. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал был достаточно чистым, и его использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Пр.10с</b> | <p><b>N-{ [2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил) метил }-2-метилпропан-2-сульфинамид</b></p> <p>– Стадия 3: к суспензии порошка магния (60 мг, 2,46 ммоль) в сухом ТГФ (небольшое количество) по каплям добавляли 2-бром-5-метилфуран (377 мг, 2,34 ммоль), разбавленный в сухом ТГФ (5 мл), и нагревали реакцию при 40°C. После образования реактива Гриньяра к раствору добавляли ранее полученный N-{ [2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] метилиден }-2-метилпропан-2-сульфинамид <b>Пр.10б</b> (394 мг, 1,17 ммоль), разбавленный в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Для остановки реакции добавляли воду. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании градиента гексанов/EtOAc с получением N-{ [2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил) метил }-2-метилпропан-2-сульфинамида (283 мг, 60%) в виде желтоватого масла.</p>                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Пр.10</b>  | <p><b>[2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил) метанамин</b></p> <p>– Стадия 4: к раствору N-{ [2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил) метил }-2-метилпропан-2-сульфинамида <b>Пр.10с</b> (283 мг, 0,70 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли конц. HCl (3,1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч, и затем приливали нас. NaHCO<sub>3</sub> до pH 7–8. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc в качестве элюента ([10:0] – [8:2]) с последующей колоночной флеш-хроматографией на силикагеле при использовании смеси гексанов/EtOAc в качестве элюента с получением [2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил) метанамина (62 мг, 28%) в виде желтоватого масла.</p> <p>– <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, d в м.д.): 1,66 (с, 8H), 2,17 (с, 3H), 2,91–3,06 (м, 4H), 3,71 (с, 3H), 5,41 (с, 1H), 5,92 (с, 2H), 6,62 (дд, 1H, J=8,5 Гц, J=2,6 Гц), 6,66 (д, 1H, J=2,6 Гц), 7,23 (д, 1H, J=8,5 Гц) (NH<sub>2</sub> обменивается с дейтерированным растворителем).</p> |

Промежуточное соединение Пр.12: (2,4-диметилфенил) (5-метилфуран-2-ил) метанамин (Фигура 2В)

Таблица 1.14

| Соед.      | Исходные соединения,<br>условия реакции и очистки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Выход, внешний вид,<br>данные <sup>1</sup> H-ЯМР (растворитель) |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Пр.12<br>а | <p align="center"><b>2-метил-N-[(5-метилфуран-2-ил)метилен]пропан-2-сульфинамид</b></p> <p>– Стадия 1: 5-метилфуран-2-карбальдегид (1,0 г, 9,08 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (5 мл). К реакционной смеси добавляли этилат титана (7,62 мл, 36,3 ммоль) и 2-метил-2-пропансульфинамид (1,76 г, 14,5 ммоль). Раствор перемешивали при кт до завершения реакции. Добавляли солевой раствор для остановки реакции и энергично перемешивали раствор. Добавляли EtOAc и фильтровали полученную смесь на Celite. Два слоя разделяли. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 2-метил-N-[(5-метилфуран-2-ил)метилен]пропан-2-сульфинамида (1,70 г, 88%) в виде оранжевого масла. Соединение использовали в таком виде в следующей стадии.</p>                                                                                                                                                                                                       |                                                                 |
| Пр.12<br>b | <p align="center"><b>N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамид</b></p> <p>– Стадия 2: к суспензии порошка магния (239 мг, 9,79 ммоль) в сухом ТГФ (небольшое количество) по каплям добавляли 1-бром-2,4-диметилбензол (1,64 г, 8,86 ммоль), разбавленный в сухом ТГФ (20 мл), и нагревали реакцию при 40°C. После образования реактива Гриньяра к раствору добавляли 2-метил-N-[(5-метилфуран-2-ил)метилен]пропан-2-сульфинамид (995 мг, 4,66 ммоль), разбавленный в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Добавляли воду для остановки реакции. Два слоя разделяли, и органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании градиента гексанов/EtOAc ([5:1]-[4:1]) с получением N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,27 г, 85%) в виде желтоватого масла.</p> |                                                                 |
| Пр.12      | <p align="center"><b>(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамин</b></p> <p>– Стадия 3: к раствору N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (683 мг, 2,14 ммоль), растворенного в сухом диоксане (5 мл), добавляли 4Н HCl в диоксане (2,4 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч, а затем твердую фазу собирали с помощью фильтрования. Твердое вещество растирали с Et<sub>2</sub>O и сушили до постоянной массы с получением (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина (194 мг, 36%) в виде белого твердого вещества.</p> <p>– <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, d в м.д.): 2,24 (с, 3H); 2,29 (д, J=4,7 Гц, 6H), 5,64 (с, 1H), 6,02-6,19 (м, 1H), 6,25 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,09-7,16 (м, 1H), 7,44 (д, 1H, J=8,0 Гц), 8,96 (с, 3H).</p>                                                                                                                                                                               |                                                                 |

**Пример 2: Синтез соединений согласно изобретению**

Методика А: к раствору замещенной кислоты в ДМФА (0,25 ммоль/мл) добавляли DMAP (2-4 экв), EDCI.HCl (1 к 1.5 экв) и замещенный амин (1 экв). Реакционную смесь перемешивали при кт. После завершения реакции (контроль ТСХ) добавляли нас. NH<sub>4</sub>Cl или 0,5Н HCl и экстрагировали раствор EtOAc. Органический слой промывали насыщ. NH<sub>4</sub>Cl, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали досуха при пониженном давлении.

Методика В:

Стадия 1: к раствору 2-(3-бромфенил)уксусной кислоты (378 мг, 1,76 ммоль) в ДМФА (7 мл) добавляли DMAP (215 мг, 1,76 ммоль), EDCI.HCl (371 мг, 1,93 ммоль) и [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамин (500 мг, 1,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт. После завершения реакции (контролируемой по ТСХ) добавляли нас. NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали раствор EtOAc. Органический слой промывали нас. NH<sub>4</sub>Cl, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали досуха при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при использовании циклогексана/EtOAc (90:10) в качестве элюента с получением 2-(3-бромфенил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамида (705 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, d в м.д.): 1,45-1,54 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,50-2,56 (м, 2H), 2,74-2,82 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 5,82 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,93 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,48 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,89 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,21 (д, 1H, J=7,8 Гц), 7,23-7,25 (м, 2H), 7,38-7,43 (м, 1H), 7,44-7,46 (м, 1H), 8,78 (д, 1H, J=8,4 Гц).

Стадия 2: раствор 2-(3-бромфенил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамида (1 экв.), замещенного пиперазина (1.5 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 экв.), XPhos (0.1 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.5 экв.) в толуоле (0,15 ммоль/мл) нагревали с обратным холодильником под атмосферой N<sub>2</sub>. Реакцию контролировали по ТСХ и останавливали после завершения нас. р-ром NH<sub>4</sub>Cl, а затем EtOAc. Смесь фильтровали через Celite. две фазы разделяли, и органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении.

Таблица 2:

Все ЯМР проводили в DMSO-d6

| Соед. |                                                                                                        | Исходные соединения,<br>Условия реакции и очистки<br>Выход, Тп, внешний вид, <sup>1</sup> H-ЯМР<br>(растворитель) данные, Масса (ES+или ES-)<br>данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]-N-{фенил[2-(пиперидин-1-ил)фенил]метил}-ацетамид                   | <p>– Из фенил[2-(пиперидин-1-ил)фенил]метанамина <b>Пр.2</b> и 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]уксусной кислоты <b>Пр.1</b> согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 2 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 94:6), выход 46%, Тп: 183°C, внешний вид: белое твердое вещество</p> <p>– <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,45-1,58 (м, 6H), 2,02 (с, 3H), 2,48-2,52 (м, 2H), 2,85-2,88 (м, 2H), 2,99-3,03 (м, 2H), 3,06-3,10 (м, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,52-3,55 (м, 4H), 6,59 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,86 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,05 (м, 1H), 7,10-7,28 (м, 10H), 8,70 (д, 1H, J=8,6 Гц); m/z: 511 [M+H]<sup>+</sup> (расч. масса: 510).</p>                                               |
| 2     | 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]-N-{3-метил-1-[2-(пиперидин-1-ил)фенил]бутил}-ацетамид              | <p>– Из 3-метил-1-[2-(пиперидин-1-ил)фенил]бутан-1-амина <b>Пр.3</b> и 2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]уксусной кислоты <b>Пр.1</b> согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 16 ч при кт, очистка с помощью препаративной ВЭЖХ, выход 45%, Тп: 152°C, внешний вид: белое твердое вещество</p> <p>– <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 0,87 (д, 6H, J=6,5 Гц), 1,20-1,36 (м, 1H), 1,40-1,60 (м, 6H), 1,61-1,74 (м, 2H), 2,02 (с, 3H), 2,52-2,63 (м, 2H), 3,01 (т, 2H, J=5,2 Гц), 3,08 (т, 4H, J=5,2 Гц), 3,34 (с, 2H), 3,51-3,59 (м, 4H), 5,26-5,31 (м, 1H), 6,86 (д, 2H, J=9,0 Гц), 7,00-7,18 (м, 5H), 7,26 (дд, 1H, J=7,6 Гц, J=1,5 Гц), 8,29 (д, 1H, J=8,6 Гц); -m/z: 491 [M+H]<sup>+</sup> (расч. масса: 490).</p> |
| 3     | 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]-N-{[4-метил-2-(пирролидин-1-ил)фенил](фенил)метил}ацетамид | <p>– Из [4-метил-2-(пирролидин-1-ил)фенил]-(фенил)метанамина <b>Пр.5</b> и 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]уксусной кислоты <b>Пр.4</b> согласно методике А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 16 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 98:2), выход 63%, Тп: 81°C, внешний вид: белая пена</p> <p>– <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,76-1,78 (м, 4H), 2,03 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,79-2,82 (м, 2H), 2,88-2,94 (м, 2H),</p>                                                                                                                                                                                                                                           |

|   |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |                                                                                                                     | 2,98–3,04 (м, 2H), 3,06–3,09 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,49–3,53 (м, 4H), 6,51 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,70 (дд, 1H, J=8,3 Гц, J=2,6 Гц), 6,77 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,82 (д, 1H, J=2,5 Гц), 6,90 (с, 1H), 6,97 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,09–7,28 (м, 6H), 8,72 (д, 1H, J=8,7 Гц); m/z: 525 [M+H] <sup>+</sup> (расч. масса: 524).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 4 | трет-бутил-4-{4-фтор-3-[(4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил)фенил]метил}карбамоилметил}фенил}-пиперазин-1-карбоксилат  | – Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (фенил)-метанамина <b>Пр.7</b> и 2-(5-{4-[(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-фторфенил)уксусной кислоты <b>Пр.6</b> согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 20 ч при кт, очистка с помощью препаративной ВЭЖХ, выход 18%, Тп: 85°C, внешний вид: белое твердое вещество<br>– 1H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,42 (с, 9H), 1,42–1,68 (м, 6H), 2,25 (с, 3H), 2,51–2,58 (м, 2H), 2,79–2,97 (м, 6H), 3,41 (т, 4H, J=4,8 Гц), 3,52 (с, 2H), 6,59 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,76–6,91 (м, 3H), 6,93–7,04 (м, 2H), 7,12–7,31 (м, 6H), 8,80 (д, 1H, J=8,7 Гц); m/z: 601 [M+H] <sup>+</sup> (расч. масса: 600).                                                                                                               |
| 5 | трет-бутил-4-{4-метил-3-[(4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил)фенил]метил}карбамоилметил}фенил}-пиперазин-1-карбоксилат | – Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (фенил)-метанамина <b>Пр.7</b> и 2-(5-{4-[(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-метилфенил)уксусной кислоты <b>Пр.8</b> согласно методике А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 16 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH, 98:2), выход 53%, Тп: 76°C, внешний вид: белое твердое вещество<br>– 1H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,42 (с, 9H), 1,45–1,63 (м, 6H), 2,13 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,46–2,48 (м, 2H), 2,84–2,91 (м, 6H), 3,38–3,41 (м, 4H), 3,48 (с, 2H), 6,61 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,69 (дд, 1H, J=2,5 Гц, J=8,2 Гц), 6,77 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,87 (д, 1H, J=7,7 Гц), 6,95–6,98 (м, 2H), 7,14–7,29 (м, 6H), 8,70 (д, 1H, J=8,8 Гц); m/z: 597 [M+H] <sup>+</sup> (расч. масса: 596). |
| 6 | N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (фенил)метил}-2-[2-метил-5-(пиперазин-1-ил)фенил]-ацетамид                     | – к раствору трет-бутил-4-{4-метил-3-[(4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил)фенил]метил}карбамоилметил}фенил}пиперазин-1-карбоксилата <b>Соед.5</b> (80 мг, 0,13 ммоль) в EtOH (1,20 мл) добавляли 4M HCl в диоксане (380 мкл, 1,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи и затем нагревали при 40°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли нас. NaHCO <sub>3</sub> и экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои сушили над                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|   |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |                                                                                                                                           | <p>MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](фенил)метил}-2-[2-метил-5-(пиперазин-1-ил)фенил]ацетамида, выход 96%, Тп: 77°C, внешний вид: белое твердое вещество</p> <p>– 1H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,46-1,58 (м, 6H), 2,12 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,46-2,48 (м, 2H), 2,76-2,79 (м, 4H), 2,86-2,89 (м, 6H), 3,47 (с, 2H), 6,59 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,64 (дд, 1H, J=2,55 Гц, J=8,3 Гц), 6,76 (д, 1H, J=2,6 Гц), 6,87 (д, 1H, J=7,8 Гц), 6,92-6,95 (м, 2H), 7,14-7,28 (м, 6H), 8,69 (д, 1H, J=8,8 Гц); m/z: 497 [M+H]<sup>+</sup> (расч. масса: 496).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 7 | <p>2-[2-фтор-5-(пиперазин-1-ил)фенил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](фенил)метил}ацетамид</p>                                       | <p>к раствору трет-бутил-4-{4-фтор-3-[(4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил)(фенил)метил]карбамоил)-метил}фенил}пиперазин-1-карбоксилата <b>Соед.4</b> (25 мг, 0,04 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли 4M HCl в диоксане (104 мкл, 0,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли нас. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали водный слой EtOAc.</p> <p>Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением 2-[2-фтор-5-(пиперазин-1-ил)фенил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](фенил)метил}ацетамида, выход 55%, Тп: 177°C, внешний вид: белое твердое вещество</p> <p>– 1H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,39-1,65 (м, 6H), 2,26 (с, 3H), 2,50-2,54 (м, 2H), 2,75-2,82 (м, 2H), 2,82-2,92 (м, 4H), 3,52 (с, 2H), 6,59 (д, 1H, J=9,0 Гц), 6,72-6,85 (м, 2H), 6,88 (д, 1H, J=8,2 Гц), 6,90-7,01 (м, 2H), 7,13-7,23 (м, 3H), 7,23-7,31 (м, 2H), 8,77 (д, 1H, J=8,5 Гц); m/z: 501 [M+H]<sup>+</sup> (расч. масса: 500).</p> |
| 8 | <p>трет-бутил-4-{4-метил-3-[(4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-карбамоил)метил]фенил}-пиперазин-1-карбоксилат</p> | <p>– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина <b>Пр.9</b> и 2-(5-{4-[(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-метилфенил}уксусной кислоты <b>Пр.8</b> согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 16 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклопексан/EtOAc, 70:30), выход 70%, Тп: 76°C, внешний вид: белая пена</p> <p>– 1H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,42 (с, 9H), 1,46-1,55 (м, 6H), 2,12 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,55-2,59 (м, 2H), 2,77-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|    |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                    | 2,81 (м, 2H), 2,89–2,92 (м, 4H), 3,39–3,42 (м, 6H), 5,81 (д, 1H, J=2,9 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=2,9 Гц, J=0,9 Гц), 6,53 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,68 (дд, 1H, J=8,2 Гц, J=2,6 Гц), 6,75 (д, 1H, J=2,4 Гц), 6,89 (д, 1H, J=7,6 Гц), 6,94–6,97 (м, 2H), 7,24 (д, 1H, J=7,8 Гц), 8,70 (д, 1H, J=8,6 Гц); m/z: 601 [M+H] <sup>+</sup> (расч. масса: 600).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 9  | N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[2-метил-5-(пиперазин-1-ил)фенил]-ацетамид         | <p>– к раствору трет-бутил-4-{4-метил-3-[(4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]карбамоил}метилфенил}пиперазин-1-карбоксилата <b>Соед.8</b> (76 мг, 0,13 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли 4M HCl в диоксане (158 мкл, 0,63 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли нас. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали раствор при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии при использовании CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (95:5) в качестве элюента. Остаток растворяли в минимальном количестве CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и добавляли Et<sub>2</sub>O. Твердое вещество отфильтровывали и выпаривали раствор при пониженном давлении с получением N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[2-метил-5-(пиперазин-1-ил)фенил]ацетамида, выход 81%, Тп: 64°C, внешний вид: бледно-коричневое твердое вещество</p> <p>– 1H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,46–1,54 (м, 6H), 2,11 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,50–2,59 (м, 2H), 2,80–2,82 (м, 6H), 2,89–2,90 (м, 4H), 2,96 (ш(с), 1H), 3,42 (с, 2H), 5,81 (д, 1H, J=2,9 Гц), 5,92 (д, 1H, J=2,0 Гц), 6,52 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,64 (дд, 1H, J=8,2 Гц, J=2,4 Гц), 6,74 (д, 1H, J=2,3 Гц), 6,87–6,94 (м, 3H), 7,24 (д, 1H, J=7,8 Гц), 8,68 (д, 1H, J=8,6 Гц); m/z: 501 [M+H]<sup>+</sup> (расч. масса: 500).</p> |
| 10 | 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-ацетамид | <p>– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина <b>Пр.9</b> и 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]уксусной кислоты <b>Пр.4</b> согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 16 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 98:2), выход 42%, Тп: 84°C, внешний вид: желтоватая пена</p> <p>– 1H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,46–1,54 (м, 6H), 2,03 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,52–2,59 (м, 2H), 2,77–</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                   | 2,81 (м, 2H), 2,88-2,93 (м, 2H), 2,97-3,01 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,51-3,53 (м, 4H), 5,81 (д, 1H, J=2,9 Гц), 5,93 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,52 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,69 (дд, 1H, J=8,3 Гц, J=2,5 Гц), 6,79 (д, 1H, J=2,5 Гц), 6,89 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,94-6,97 (м, 2H), 7,24 (д, 1H, J=7,8 Гц), 8,69 (д, 1H, J=8,6 Гц); m/z: 543 [M+H] <sup>+</sup> (расч. масса: 542).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 11 | 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]-N-{[2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-ацетамид | - Из [2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина <b>Пр.10</b> и 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]уксусной кислоты <b>Пр.4</b> согласно методике А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 16 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH, 96:4 содержащий 0,2% Et <sub>3</sub> N), выход 73%, Тп: 78°C, внешний вид: бледно-желтое твердое вещество<br>- <sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,52-1,59 (м, 8H), 2,03 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,81-2,88 (м, 2H), 2,91-3,00 (м, 6H), 3,42 (с, 2H), 3,50-3,55 (м, 4H), 3,72 (с, 3H), 5,73 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=3 Гц, J=1,1 Гц), 6,57 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,64-6,71 (м, 3H), 6,77 (д, 1H, J=2,6 Гц), 6,96 (д, 1H, J=8,7 Гц), 7,27 (дд, 1H, J=7,6 Гц, J=1,4 Гц), 8,72 (д, 1H, J=8,6 Гц); m/z: 573 [M+H] <sup>+</sup> (расч. масса: 572). |
| 12 | 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-N-[(2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метил]-ацетамид                | - Из (2,4-диметилфенил)(5-метилфуран-2-ил)метанамина <b>Пр.12</b> и 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]уксусной кислоты <b>Пр.11</b> согласно методике А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 16 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH, 97:3 содержащий 0,2% Et <sub>3</sub> N), выход 88%, Тп: 84°C, внешний вид: белое твердое вещество<br>- <sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 2,03 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,93 (т, 2H, J=5,3 Гц), 3,00 (т, 2H, J=5,4 Гц), 3,50 (с, 2H), 3,51-3,56 (м, 4H), 5,89 (д, 1H, J=2,6 Гц), 5,98 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,13 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,79-6,87 (м, 2H), 6,96-7,02 (м, 3H), 7,13 (д, 1H, J=8,5 Гц), 8,99 (д, 1H, J=8,4 Гц); m/z: 500 [M+Na] <sup>+</sup> (расч. масса: 477).                                                                     |
| 13 | 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](фенил)метил}-ацетамид             | - Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](фенил)метанамина <b>Пр.7</b> и 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]уксусной кислоты <b>Пр.11</b> согласно методике А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 16 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH, 97:3 содержащий                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|    |                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | метил}ацетамид                                                                                                   | 0,2% Et <sub>3</sub> N) с последующей препаративной ВЭЖХ, выход 38%, Тп: 72°C, внешний вид: белое твердое вещество<br>– 1H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,46–1,58 (м, 6H), 2,03 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,48–2,50 (м, 2H), 2,85–2,89 (м, 2H), 2,91 (т, 2H, J=5,4 Гц), 2,99 (т, 2H, J=5,4 Гц), 3,52–3,54 (м, 6H), 6,59 (д, 1H, J=8,7 Гц), 6,79–6,90 (м, 3H), 6,95–7,02 (м, 2H), 7,15–7,20 (м, 4H), 7,24–7,29 (м, 2H), 8,79 (д, 1H, J=8,7 Гц); m/z: 543 [M+H] <sup>+</sup> (расч. масса: 542).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 14 | 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-N-{[2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-ацетамид | – Из [2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина <b>Пр.10</b> и 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]уксусной кислоты <b>Пр.11</b> согласно методике А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 48 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH, 98:2 содержащий 0,2% Et <sub>3</sub> N), выход 47%, Тп: 68°C, внешний вид: бледно-желтое твердое вещество<br>– 1H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,51–1,59 (м, 8H), 2,03 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,83–2,87 (м, 2H), 2,91–3,01 (м, 6H), 3,46 (ш(с), 2H), 3,52–3,55 (м, 4H), 3,72 (с, 3H), 5,77 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,93 (дд, 1H, J=3 Гц, J=1,1 Гц), 6,56 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,65–6,68 (м, 2H), 6,79–6,86 (м, 2H), 6,99 (т, 1H, J=9,2 Гц), 7,25–7,28 (м, 1H), 8,79 (д, 1H, J=8,5 Гц); m/z: 577 [M+H] <sup>+</sup> (расч. масса: 576). |
| 15 | 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]-N-{[2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил]-(фенил)метил}-ацетамид           | – Из [2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил](фенил)-метанамина <b>Пр.13</b> и 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]уксусной кислоты <b>Пр.4</b> согласно методике А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 48 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH, 98:2), выход 61%, Тп: 135°C, внешний вид: белое твердое вещество<br>– 1H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,47–1,59 (м, 8H), 2,03 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,84–2,87 (м, 2H), 2,96–3,02 (м, 6H), 3,49 (с, 2H), 3,54–3,61 (м, 4H), 3,72 (с, 3H), 6,63–6,78 (м, 4H), 6,86 (с, 1H), 7,00 (д, 1H, J=8,28 Гц), 7,16–7,21 (м, 4H), 7,25–7,30 (м, 2H), 8,71 (ш(с), 1H); m/z: 569 [M+H] <sup>+</sup> (расч. масса: 568).                                                                                                                                 |
| 16 | 2-[2-фтор-5-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)фенил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-                       | – Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина <b>Пр.9</b> и 2-[2-фтор-5-(4 метансульфонилпиперазин-1-ил)фенил]уксусной кислоты <b>Пр.14</b> согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 16 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|    |                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | метилфуран-2-ил) метил}-ацетамид                                                                                     | (циклогексан/EtOAc, 50:50), выход 73%, Тп: 91°C, внешний вид: почти белое твердое вещество<br>– 1H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,46-1,54 (м, 6H), 2,18 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,52-2,60 (м, 2H), 2,78-2,82 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 3,06-3,09 (м, 4H), 3,20-3,23 (м, 4H), 3,48 (с, 2H), 5,85 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,94 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,52 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,81-6,92 (м, 3H), 6,95 (с, 1H), 7,00 (т, 1H, J=9,2 Гц), 7,23 (д, 1H, J=7,8 Гц), 8,79 (д, 1H, J=8,6 Гц); m/z: 583 [M+H] <sup>+</sup> (расч. масса: 582).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 17 | 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-N-{[2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил]-(фенил)метил}-ацетамид                | – Из [2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (фенил)-метанамина <b>Пр.13</b> и 2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]уксусной кислоты <b>Пр.11</b> согласно методике А, DMAP (3,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 16 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Циклогексан/EtOAc, 20:80), выход 51%, Тп: 83°C, внешний вид: белое твердое вещество<br>– 1H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,47-1,58 (м, 8H), 2,03 (с, 3H), 2,79-2,86 (м, 2H), 2,91-2,94 (м, 2H), 2,98-3,04 (м, 4H), 3,52-3,55 (м, 6H), 3,71 (с, 3H), 6,63-6,70 (м, 3H), 6,80-6,89 (м, 2H), 7,00 (т, 1H, J=9,2 Гц), 7,13-7,20 (м, 4H), 7,25-7,30 (м, 2H), 8,76 (д, 1H, J=8,7 Гц); m/z: 573 [M+H] <sup>+</sup> (расч. масса: 572).                                                                                                                                                             |
| 18 | 2-[4-(4-метансульфонил-пиперидин-1-ил)фенил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-ацетамид | – Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина <b>Пр.9</b> и 2-[4-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]уксусной кислоты <b>Пр.15</b> согласно методике А, DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 16 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 40:60), выход 77%, Тп: 86°C, внешний вид: белое твердое вещество<br>– 1H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,45-1,55 (м, 6H), 1,60-1,74 (м, 2H), 2,03-2,07 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,51-2,58 (м, 2H), 2,63-2,72 (м, 2H), 2,76-2,80 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 3,18-3,28 (м, 1H), 3,34 (с, 2H), 3,75-3,79 (м, 2H), 5,80 (д, 1H, J=2,9 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,47 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,85-6,90 (м, 3H), 6,93 (с, 1H), 7,07-7,10 (м, 2H), 7,17 (д, 1H, J=7,8 Гц), 8,64 (д, 1H, J=8,6 Гц); m/z: 564 [M+H] <sup>+</sup> (расч. масса: 563). |
| 19 | 2-[4-(4-ацетилпиперидин-1-ил)фенил]-N-                                                                               | – Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина <b>Пр.9</b> и 2-[4-(4-ацетилпиперидин-1-ил)фенил]уксусной кислоты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|    |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | { [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-ацетамид                                                       | <p><b>Пр.16</b> согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (1,2 экв.), EDCI.HCl (2,2 экв.), 12 ч при кт, очистка с помощью препаративной ВЭЖХ, выход 35%, Тп: 65°C, внешний вид: белое твердое вещество</p> <p>– 1H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,41-1,58 (м, 8H), 1,81-1,91 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,55-2,59 (м, 2H), 2,61-2,67 (м, 2H), 2,73-2,80 (м, 3H), 3,33 (с, 2H), 3,56-3,67 (м, 2H), 5,79 (д, 1H, J=3,1 Гц), 5,91 (дд, 1H, J=3,1 Гц, J=1,0 Гц), 6,46 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,83 (д, 2H, J=8,7 Гц), 6,88 (д, 1H, J=9,2 Гц), 6,93 (с, 1H), 7,06 (д, 2H, J=8,7 Гц), 7,17 (д, 1H, J=7,7 Гц), 8,62 (д, 1H, J=8,6 Гц); -m/z: 528 [M+H]+ (расч. масса: 527).</p>                                                                                                                                              |
| 20 | 2-[3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]-N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-ацетамид                 | <p>– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина <b>Пр.9</b> и 2-[3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]уксусной кислоты <b>Пр.17</b> согласно методике А, выход 55%, Тп: 84°C, внешний вид: белое твердое вещество</p> <p>– 1H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,40-1,60 (м, 6H), 2,06 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,50-2,58 (м, 2H), 2,72-2,82 (м, 2H), 2,99 (т, 2H, J=5,0 Гц), 3,07 (т, 2H, J=5,0 Гц), 3,38-3,40 (м, 2H), 3,50-3,58 (м, 4H), 5,80 (д, 1H, J=3,0 Гц), 5,91 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,49 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,68 (д, 1H, J=7,7 Гц), 6,79 (дд, 1H, J=7,8 Гц, J=2,3 Гц), 6,81 (с, 1H), 6,88 (д, 1H, J=8,0 Гц), 6,93 (с, 1H), 7,11 (т, 1H, J=7,8 Гц), 7,21 (д, 1H, J=7,7 Гц), 8,72 (д, 1H, J=8,6 Гц); m/z: 529 [M+H]+ (расч. масса: 528).</p>                                                               |
| 21 | 2-[2-фтор-5-(4-метансульфонил-пиперидин-1-ил)фенил]-N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метил}-ацетамид | <p>– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил] (5-метилфуран-2-ил)метанамина <b>Пр.9</b> и 2-[2-фтор-5-(4 метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]уксусной кислоты <b>Пр.18</b> согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 15 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 30:70), выход 57%, Тп: 89°C, внешний вид: белое твердое вещество</p> <p>– 1H-ЯМР (300 МГц, d в м.д.): 1,39-1,73 (м, 8H), 2,05 (д, 2H, J=14,0 Гц), 2,18 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,53-2,66 (м, 4H), 2,73-2,85 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 3,15-3,26 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 3,63 (д, 2H, J=11,9 Гц), 5,85 (д, 1H, J=2,8 Гц), 5,95 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,51 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,77-7,01 (м, 5H), 7,22 (д, 1H, J=7,7 Гц), 8,78 (д, 1H, J=8,4 Гц); m/z: 582 [M+H]+ (расч. масса: 581).</p> |

|    |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22 | 2-[3-(4-метансульфонил-пиперидин-1-ил)фенил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-ацетамид | <p>– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина <b>Пр.9</b> и 2-[3-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)фенил]уксусной кислоты <b>Пр.19</b> согласно методике А, замещенного амина (0,9 экв.), DMAP (2,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 15 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (циклогексан/EtOAc, 40:60), выход 47%, Тп: 145°C, внешний вид: белое твердое вещество</p> <p>– <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, d в м.д.): 1,46-1,59 (м, 6H), 1,63-1,72 (м, 2H), 2,05 (д, 2H, J=11,3 Гц), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,52-2,58 (м, 2H), 2,67 (т, 2H, J=12,5 Гц), 2,77-2,80 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 3,21-3,29 (м, 1H), 3,39 (д, 2H, J=2,5 Гц), 3,74 (д, 2H, J=12,7 Гц), 5,81 (д, 1H, J=2,9 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=3 Гц, J=1,0 Гц), 6,49 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,65 (д, 1H, J=7,6 Гц), 6,78 (дд, 1H, J=8,1 Гц, J=2,07 Гц), 6,83 (с, 1H), 6,89 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,09 (т, 1H, J=7,7 Гц), 7,20 (д, 1H, J=7,8 Гц), 8,71 (д, 1H, J=8,6 Гц); m/z: 564 [M+H]<sup>+</sup> (расч. масса: 563).</p> |
| 23 | N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-ацетамид           | <p>– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина <b>Пр.9</b> и 2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]уксусной кислоты <b>Пр.20</b> согласно методике А, замещенного амина (1 экв.), DMAP (1 экв.), EDCI.HCl (1,1 экв.), 15 ч при кт, очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5), выход 71%, Тп: 85°C, внешний вид: белое твердое вещество</p> <p>– <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, d в м.д.): 1,39-1,61 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,20-2,30 (м, 6H), 2,38-2,48 (м, 4H), 2,54-2,61 (м, 2H), 2,72-2,82 (м, 2H), 2,98-3,14 (м, 4H), 3,38 (д, 2H, J=2,2 Гц), 5,80 (д, 1H, J=2,6 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,1 Гц), 6,49 (д, 1H, J=8,4 Гц), 6,64 (д, 1H, J=7,2 Гц), 6,73-6,80 (м, 2H), 6,88 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,94 (с, 1H), 7,08 (т, 1H, J=8,0 Гц), 7,20 (д, 1H, J=7,8 Гц), 8,69 (д, 1H, J=8,4 Гц); m/z: 566 [M+H]<sup>+</sup> (расч. масса: 500).</p>                                                                                                                 |
| 24 | N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-[3-(4-сульфамоилпиперазин-1-ил)фенил]-ацетамид      | <p>– Из [4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метанамина <b>Пр.9</b> и 2-[3-(4-сульфамоилпиперазин-1-ил)фенил]уксусной кислоты <b>Пр.21</b> согласно методике А, замещенного амина (1 экв.), DMAP (1,2 экв.), EDCI.HCl (1,2 экв.), 15 ч при кт, очистка с помощью препаративной ВЭЖХ, выход 6%, Тп: 96°C, внешний вид: белое твердое вещество</p> <p>– <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, d в м.д.): 1,42-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|    |                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                                                      | 1,60 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,56-2,60 (м, 2H), 2,74-2,81 (м, 2H), 3,02-3,10 (м, 4H), 3,11-3,18 (м, 4H), 3,39 (с, 2H), 5,79-5,83 (м, 1H), 5,91-5,95 (м, 1H), 6,49 (д, 1H, J=8,9 Гц), 6,69 (д, 1H, J=7,1 Гц), 6,79-6,91 (м, 5H), 6,94 (с, 1H), 7,11 (т, 1H, J=7,5 Гц), 7,20 (д, 1H, J=7,8 Гц), 8,72 (д, 1H, J=8,6 Гц); m/z: 502 [M+H] <sup>+</sup> (расч. масса: 565).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 25 | N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}-2-{3-[4-(трифтор-ацетил)пиперазин-1-ил]фенил}-ацетамид | – Из 2-(3-бромфенил)-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил)фенил](5-метилфуран-2-ил)метил}ацетамида и 2,2,2-трифтор-1-(пиперазин-1-ил)этан-1-она согласно методике В, очистка неочищенного материала (стадия 2) с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOAc, 95:5), выход 41%, Тп: 65°C, внешний вид: белое твердое вещество<br>– <sup>1</sup> H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , d в м.д.): 1,40-1,61 (м, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,54-2,59 (м, 2H), 2,72-2,80 (м, 2H), 3,14 (т, 4H, J=5,3 Гц), 3,40 (д, 2H, J=3,4 Гц), 3,63-3,75 (м, 4H), 5,80 (д, 1H, J=3,3 Гц), 5,92 (дд, 1H, J=3,0 Гц, J=1,0 Гц), 6,48 (д, 1H, J=8,5 Гц), 6,71 (д, 1H, J=7,9 Гц), 6,77-6,85 (м, 2H), 6,88 (д, 1H, J=8,6 Гц), 6,93 (с, 1H), 7,13 (т, 1H, J=8,0 Гц), 7,21 (д, 1H, J=7,8 Гц), 8,72 (д, 1H, J=8,7 Гц); m/z: 583 [M+H] <sup>+</sup> (расч. масса: 582). |

### Пример 3: Анализ трансактивации RORE люциферазы/RORγt

Хорошо известно, что RORγ связывается с энхансерным элементом консервативной некодирующей последовательности (CNS) в промоторе IL-17. Таким образом, в этом анализе использовали конструкцию с репортерным геном люциферазы, которая содержит фрагмент промотора IL-17 человека с RORγ-специфическим энхансерным элементом CNS и плазмиду с оверэкспрессией RORγt, для не прямой оценки воздействия соединений на активность RORγ. Ингибирование активности RORγ тестируемыми соединениями приводит к снижению люциферазной активности в клетках COS-7, трансфицированных репортерной конструкцией.

### Культура линии клеток COS-7

Линию клеток COS-7 почки обезьяны поддерживали в стандартной культуральной среде, модифицированной по Дульбекко минимальной среде Игла (EEM), с добавкой 10% эмбриональной сыворотки теленка, 1% пирувата натрия, 1% незаменимых

аминокислот и 1% антибиотиков при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> и 95% воздуха. Культуральную среду меняли каждые 2 дня.

#### Описание конструкции

4,3 тпн промотор IL-17 человека, содержащий RORγ-специфический энхансерный элемент CNS, амплифицировали с помощью ПЦР из человеческой геномной ДНК и клонировали в репортерную плазмиду pGL3-TKLuc2Cp. Для оверэкспрессии RORγt, полноразмерную кДНК человеческого RORγt (идентичного опубликованной последовательности NM 001001523) клонировали без рестрикции в pcdna3.1DV5-His-topo с получением плазмиды для оверэкспрессии RORγt "RORγt\_FL\_h\_pcdNA3.1DV5-His-TOPO\_1".

#### Трансфекция клеток COS-7

Плазмиду с репортерным геном люциферазы и плазмиду для оверэкспрессии RORγt трансфицировали в линию клеток COS-7 с использованием 4 мкл JetPEI™/мкг ДНК. Коротко, 150 нг ДНК (соотношение 1/2 между RORE-Tk Luc2Cp и кДНК RORγt или пустой вектор для отрицательного контроля) использовали для трансфекции адгерентных клеток COS-7 в колбе для культур клеток объемом 225 см<sup>3</sup> в полной среде (см. культивирование линии клеток Cos-7). Клетки инкубировали в течение 24 часов в увлажненной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> и 95% воздуха.

Затем клетки отделяли (при использовании трипсина) и промывали с помощью центрифугирования при 300 g в течение 10 минут. Осадок клеток ресуспендировали в DMEM без сыворотки/фенолового красного и сеяли в 384-луночные планшеты при плотности 10000 клеток/лунка, и затем инкубировали в течение 4 ч при 37°C.

#### Анализ

Соединения растворяли в 100% ДМСО с получением 10 mM стоковых растворов. Для каждого соединения тестируемые концентрации разбавляли в DMEM без сыворотки/фенолового красного с использованием Genesis Freedom 200TM (TECAN) и добавляли в клетки с получением конечной концентрации ДМСО 0,3% (в конечном объеме 40 мкл на лунку). T091317 использовали в качестве контрольного соединения. Клетки инкубировали в присутствии соединений в течение дополнительных 20 ч при 37°C в увлажненной

атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> и 95% воздуха.

Затем активность люциферазы измеряли при использовании 40 мкл/лунка системы анализа steady-Glo Luciferase assay system (Промега, Мадисон, Висконсин) и после инкубирования при комнатной температуре в течение 30 мин. Люминесценцию оценивали при использовании анализатора Ultra384 (TECAN). Данные собирали и анализировали при использовании программы GraphPad Prism (программа GraphPad V5.02, San Diego California USA). Значения IC<sub>50</sub> в мкМ и E<sub>max</sub> в % приведены для каждого соединения.

#### Результаты:

Действие референсного соединения на активность ROR $\gamma$ t: в этом анализе референсное соединение T091317 показало ингибирование активности ROR $\gamma$ t с IC<sub>50</sub> 0,2 мкМ и E<sub>max</sub> 83,7%.

Несколько соединений, относящихся к формуле (I) или (Ia), ингибируют высокую транскрипционную активность ROR $\gamma$  на разных уровнях. В частности, соединения 5 и 7 демонстрировали IC<sub>50</sub> лучше 10 мкМ. Некоторые соединения показали IC<sub>50</sub> между 1 и 10 мкМ, в частности Соед-я 6 и 9. Соед-я 1, 2, 4, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 23 и 24 демонстрировали IC<sub>50</sub> в пределах от 0,1 до 1 мкМ. Лучшие соединения (такие как Соед. 3, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 25) показали IC<sub>50</sub> меньше 0,1 мкМ.

Кроме того, основная часть соединений из этого химического ряда не демонстрировала цитотоксического эффекта при 30 мкМ, как оценивали на основе сигнала репортера, полученного от клеток, трансфицированных пустым вектором, который использовали в качестве отрицательного контроля в данном эксперименте.

#### Пример 4: FRET

##### Общие замечания

Анализ FRET с временным разрешением (TR-FRET) коактиватора ROR $\gamma$ t использовали для идентификации соединений модуляторов ROR $\gamma$  с лиганд-зависимым вытеснением коактиватора. В анализе используется d2-меченное антитело против GST, синтетический пептид с N-концевым биотинилированием, который получен из белка-коактиватора ядерного рецептора RIP140, и лиганд-связывающий домен ROR $\gamma$ t (ROR $\gamma$ t-LBD), который помечен глутатион-S-трансферазой (GST). Влияние соединений на взаимодействие ROR $\gamma$ -

пептид зависит от переноса энергии, зависящего от связывания, от донорного к акцепторному флуорофору, присоединенному к представляющему интерес партнеру по связыванию. Поскольку ROR $\gamma$  является конститутивно активным, меченый конъюгатом стрептавидина-тербий коактиваторный пептид рекрутируется в отсутствие лиганда, а тербий d2 на антителе против GST возбуждается при 340 нм, при этом энергия переносится на тербиевую метку на коактиваторном пептиде и детектируется как эмиссия при 665 нм. Для снижения фона от флуоресценции соединений в методе TR-FRET используются общие флуорофорные метки и детектирование с временным разрешением.

### Анализ

Анализы проводили в конечном объеме 20 мкл в 384-луночном планшете в буфере CHAPS (2 мМ CHAPS; 1 мМ DTT, 2 мМ ЭДТА; 0,1% BSA), содержащем 20 нМ рекомбинантно экспрессированного ROR $\gamma$ -LBD, слитого с GST, 30 нМ пептида с N-концевым биотинилированием, 1 нМ стрептавидин-тербий конъюгата и 20 нМ d2-меченого антитела против GST. Тестируемые соединения разводили при использовании 10 мМ стокового раствора. Диапазон конечных концентраций соединения, используемых в этом тесте, составлял от 0,3 нМ до 30 мкМ (логарифмическая шкала). Содержание ДМСО в образцах поддерживали на уровне 1%. Анализ уравнивали в течение 2 часов в темноте при комнатной температуре в 384-луночных планшетах (Falcon). Сигнал детектировали с помощью анализатора Ultra384 (TECAN). Результаты визуализировали путем построения графика зависимости испускаемого света при 665 нм и 620 нм. Базальный уровень образования ROR $\gamma$ -пептида наблюдается в отсутствие добавляемого соединения. Соединения, которые способствуют вытеснению коактиватора, вызывают зависимое от концентрации снижение флуоресцентного сигнала с временным разрешением. Данные собирали и анализировали с использованием программы GraphPad Prism (GraphPad Software V5.02, San Diego California USA). IC<sub>50</sub> в мкМ и E<sub>max</sub> в % приведены для каждого соединения.

### Результаты:

Воздействие референсного соединения на активность ROR $\gamma$ t: в

этом анализе референсное соединение T091317 показало ингибирование активности ROR $\gamma$ t с IC<sub>50</sub> 0,097 мкМ и E<sub>max</sub> 37%

Несколько соединений, относящихся к формуле (I) или (Ia), ингибируют лиганд-зависимое связывание коактиватора и ROR $\gamma$ t.

Соед-я 5, 6, 7 и 8 показали IC<sub>50</sub> в пределах от 1 мкМ до 10 мкМ.

Соед-я 2, 9, 15 и 25 показали IC<sub>50</sub> в пределах от 0,1 мкМ до 1 мкМ.

Лучшие соединения (такие как Соед-я 1, 3, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 и 23) показали IC<sub>50</sub> меньше 0,1 мкМ.

#### **Пример 5: Секреция IL-17 из мышинной лимфомы EL4**

Линию клеток мышинной лимфомы EL-4 с оверэкспрессией ROR $\gamma$ t человека использовали в этом функциональном анализе для оценки способности соединения ингибировать секрецию цитокинов IL-17.

#### **Трансфекция клеток EL-4**

Клетки EL-4 поддерживали в стандартной культуральной среде RPMI с добавкой 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 1% пирувата натрия, 1% незаменимых аминокислот и 1% антибиотиков при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> и 95% воздуха. Культуральную среду меняли каждые 2 дня. Клетки EL4 трансфицировали плазмидой, кодирующей hROR $\gamma$ t (последовательность, идентичная опубликованной последовательности NM 001001523). Трансфекцию клеток EL4 проводили при использовании электропоратора Амаха (Амаха Biosystems, Germany) согласно методикам производителя для клеток EL4 (Амаха Cell Line Nucleofector Kit L, Амаха Biosystems). Коротко, 1 мкг ДНК/1 миллион клеток использовали для трансфекции клеток EL-4. Суспензию клеток/ДНК переносили в сертифицированную кювету и проводили электропорацию плазмидой ROR $\gamma$ t при использовании подходящей программы Nucleofector®.

#### **Анализ секреции IL-17**

Клетки сеяли в 96-луночные планшеты при плотности 150000 клеток/лунка, после чего обрабатывали соединениями настоящего изобретения при указанных концентрациях и инкубировали в течение 24 часов при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> и 95%

воздуха. Клетки EL-4 предварительно обрабатывали тестируемыми соединениями (модуляторами ROR $\gamma$ ) и стимулировали с РМА (10 нг/мл) и иономицином (в конечной концентрации 1 мкМ) в присутствии концентраций тестируемых соединений в течение еще 24 ч при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> и 95% воздуха. Затем собирали супернатанты (после центрифугирования при 300 g в течение 10 минут) для определения концентраций IL-17 с помощью НТРЕ (CisBio, France) или ИФА (R&D Systems Europe) согласно методикам производителей.

#### Результаты:

Оценку соединений формулы (I) или (Ia) проводили на их способность ингибировать секрецию IL-17 Т-клетками EL4, трансфицированными ROR $\gamma$ t человека. Данные из этого анализа коррелируют с активностью, наблюдаемой в анализе RORE Tk luc/ROR $\gamma$ t.

Соед. 12 показало IC<sub>50</sub> в пределах от 1 мкМ до 10 мкМ.

Соед-я. 1, 3, 11, 14, 16, 17, 18 и 19 показали IC<sub>50</sub> в пределах от 0,1 мкМ до 1 мкМ.

Лучшие соединения (такие как Соед-я. 10 и 20) показали IC<sub>50</sub> меньше 0,1 мкМ.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

Armarego WLF, Chai CLL (2009) Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition): ELSEVIER.

Bauer M (2004) Polymorphisme et stabilité, Paris, FRANCE: Editions de santé.

Crispín JC, Oukka M, Bayliss G, Cohen RA, Van Beek CA, Stillman IE, Kyttaris VC, Juang Y-T, Tsokos GC (2008) Expanded Double Negative T Cells in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Produce IL-17 and Infiltrate the Kidneys. The Journal of Immunology 181: 8761-8766

Dang Eric V, Barbi J, Yang H-Y, Jinasena D, Yu H, Zheng Y, Bordman Z, Fu J, Kim Y, Yen H-R, Luo W, Zeller K, Shimoda L, Topalian Suzanne L, Semenza Gregg L, Dang Chi V, Pardoll Drew M, Pan F (2011) Control of TH17/Treg Balance by Hypoxia-Inducible Factor 1. Cell 146: 772-784

Eberl G, Marmon S, Sunshine MJ, Rennert PD, Choi Y, Littman

DR (2004) An essential function for the nuclear receptor RORgamma(t) in the generation of fetal lymphoid tissue inducer cells. *Nat Immunol* 5: 64-73

Erdemir D, Lee AY, Myerson AS (2007) Polymorph selection: the role of nucleation, crystal growth and molecular modeling. *Curr Opin Drug Discov Devel* 10: 746-755

Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR (2007) Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmunity Reviews* 6: 169-175

Gennaro A (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy - 20th edition: Baltimore, Md.; Lippincott Williams & Wilkins.

He Y-W, Deftos ML, Ojala EW, Bevan MJ (1998) RORyt, a Novel Isoform of an Orphan Receptor, Negatively Regulates Fas Ligand Expression and IL-2 Production in T Cells. *Immunity* 9: 797-806

Hirose T, Smith RJ, Jetten AM (1994) ROR- $\gamma$ : The Third Member of ROR/RZR Orphan Receptor Subfamily That Is Highly Expressed in Skeletal Muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 205: 1976-1983

Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK (2009) IL-17 and Th17 Cells. *Annual Review of Immunology* 27: 485-517

Kumar L, Amin A, Bansal AK (2007) An overview of automated systems relevant in pharmaceutical salt screening. *Drug Discov Today* 12: 1046-1053

Lipp M, Muller G (2004) Lymphoid organogenesis: getting the green light from RORgamma(t). *Nat Immunol* 5: 12-14

Liu S-J, Tsai J-P, Shen C-R, Sher Y-P, Hsieh C-L, Yeh Y-C, Chou A-H, Chang S-R, Hsiao K-N, Yu F-W, Chen H-W (2007) Induction of a distinct CD8 Tnc17 subset by transforming growth factor- $\beta$  and interleukin-6. *Journal of Leukocyte Biology* 82: 354-360

Lubberts E, Koenders MI, Oppers-Walgreen B, van den Bersselaar L, Coenen-de Roo CJJ, Joosten LAB, van den Berg WB (2004) Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion.

Arthritis & Rheumatism 50: 650-659

Mahato R, Narang A (2011) Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery, Second Edition: CRC Press.

Morissette SL, Almarsson O, Peterson ML, Remenar JF, Read MJ, Lemmo AV, Ellis S, Cima MJ, Gardner CR (2004) High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids. Adv Drug Deliv Rev 56: 275-300

Murdoch JR, Lloyd CM (2010) Resolution of Allergic Airway Inflammation and Airway Hyperreactivity Is Mediated by IL-17-producing  $\gamma\delta$ T Cells. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 182: 464-476

Mutlib AE (2008) Application of stable isotope-labeled compounds in metabolism and in metabolism-mediated toxicity studies. Chem Res Toxicol 21: 1672-1689

Ortiz MA, Piedrafita FJ, Pfahl M, Maki R (1995) TOR: a new orphan receptor expressed in the thymus that can modulate retinoid and thyroid hormone signals. Molecular Endocrinology 9: 1679-1691

Rachitskaya AV, Hansen AM, Horai R, Li Z, Villasmil R, Luger D, Nussenblatt RB, Caspi RR (2008) Cutting Edge: NKT Cells Constitutively Express IL-23 Receptor and ROR $\gamma$ t and Rapidly Produce IL-17 upon Receptor Ligation in an IL-6-Independent Fashion. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950) 180: 5167-5171

Reddy IK, Mehvar R (2004) Chirality in Drug Design and Development: CRC Press.

Rowe R, Sheskey P, Weller P, Rowe R, Sheskey P, Weller P (2003) Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th Edition.

Skepner J, Ramesh R, Trocha M, Schmidt D, Baloglu E, Lobera M, Carlson T, Hill J, Orband-Miller LA, Barnes A, Boudjelal M, Sundrud M, Ghosh S, Yang J (2014) Pharmacologic inhibition of ROR $\gamma$ mat regulates Th17 signature gene expression and suppresses cutaneous inflammation in vivo. J Immunol 192: 2564-2575

Solt LA, Kumar N, Nuhant P, Wang Y, Lauer JL, Liu J,

Istrate MA, Kamenecka TM, Roush WR, Vidovic D, Schurer SC, Xu J, Wagoner G, Drew PD, Griffin PR, Burris TP (2011) Suppression of TH17 differentiation and autoimmunity by a synthetic ROR ligand. *Nature* 472: 491-494

Stahl P, Wermuth C (2002) *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*: Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, Switzerland, and Wiley-VCH, Weinheim, Germany.

Stockinger B, Veldhoen M, Martin B (2007) Th17 T cells: Linking innate and adaptive immunity. *Seminars in Immunology* 19: 353-361

Tuskey A, Behm BW (2014) Profile of ustekinumab and its potential in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 7: 173-179

Wuts PGM, Greene TW (2007) *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition: John Wiley & Sons.

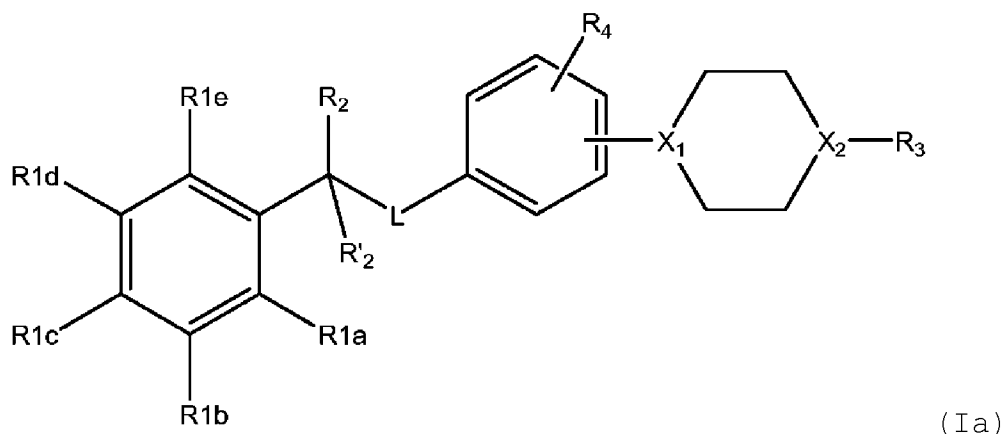
Yamashita T, Iwakura T, Matsui K, Kawaguchi H, Obana M, Hayama A, Maeda M, Izumi Y, Komuro I, Ohsugi Y, Fujimoto M, Naka T, Kishimoto T, Nakayama H, Fujio Y (2011) IL-6-mediated Th17 differentiation through ROR $\gamma$ t is essential for the initiation of experimental autoimmune myocarditis, Vol. 91.

Yang XO, Pappu B, Nurieva R, Akimzhanov A, Kang HS, Chung Y, Ma L, Shah B, Panopoulos AD, Schluns K, Watowich SS, Tian Q, Jetten AM, Dong C (2008) TH17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR $\alpha$  and ROR $\gamma$ . *Immunity* 28: 29-39

Yin SX, Grosso JA (2008) Selecting and controlling API crystal form for pharmaceutical development-strategies and processes. *Curr Opin Drug Discov Devel* 11: 771-777.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (Ia):



в котором

R1a является атомом водорода, атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO<sub>2</sub>), (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, -NH<sub>2</sub> группой, (C1-C6) алкиламиногруппой, (C1-C6) диалкиламиногруппой или гетероциклической группой;

R1b является атомом водорода, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкильной группой или гетероциклической группой;

R1c является атомом водорода, атомом галогена, (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, гетероциклической группой, цианогруппой, амидогруппой или гидроксильной группой;

R1d и R1e независимо являются атомом водорода, атомом галогена, (C1-C6) алкилоксигруппой или (C1-C6) алкильной группой;

где по меньшей мере один R1a, R1b, R1c, R1d и R1e не является атомом водорода;

R2 является (C1-C6) алкильной группой, (C2-C6) алкенильной группой, (C2-C6) алкинильной группой, (C3-C14) циклоалкильной группой, (C6-C14) арильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной или гетероциклической группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой,

R'2 является атомом водорода; (C1-C6) алкильной группой; (C2-C6) алкенильной группой; (C2-C6) алкинильной группой; (C3-C14) циклоалкильной группой; (C6-C14) арильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой или атомом

галогена; или гетероциклической группой, которая необязательно замещена (C1-C6)алкильной группой или атомом галогена,

или R<sup>2</sup> и R'<sup>2</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать (C3-C14)циклоалкильную группу или гетероциклоалкильную группу;

L является NR<sup>7</sup>-CO-CH<sub>2</sub>, NR<sup>7</sup>-CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO-NH-CH<sub>2</sub> или CO-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> группой, NR<sup>7</sup>-CO-(C1-C6)алкильной группой, NR<sup>7</sup>-CO-(C3-C14)циклоалкильной группой или NR<sup>7</sup>-CO-CR<sup>5</sup>R'<sup>5</sup> группой;

R<sup>5</sup> и R'<sup>5</sup> независимо являются атомом водорода или (C1-C6)алкильной группой;

или R<sup>5</sup> и R'<sup>5</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать циклоалкильную группу;

X<sup>1</sup> и X<sup>2</sup> независимо являются СН группой или атомом азота;

R<sup>3</sup> является атомом водорода, (C1-C6)алкильной группой, карбонил(C1-C6)алкильной группой, SO<sub>2</sub>R' группой, COOR' группой, амидогруппой, (C1-C6)алкиламидагруппой или (C1-C6)диалкиламидагруппой;

R' является (C1-C6)алкильной группой;

R<sup>4</sup> является атомом водорода, (C1-C6)алкильной группой или атомом галогена;

R<sup>7</sup> является атомом водорода или (C1-C6)алкильной группой.

2. Соединение по п.1, где:

R<sup>1a</sup> является атомом водорода, атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO<sub>2</sub>), (C1-C6)алкильной группой, (C1-C6)алкилоксигруппой, (C1-C6)алкилтиогруппой, -NH<sub>2</sub> группой, (C1-C6)алкиламиногруппой, (C1-C6)диалкиламиногруппой или гетероциклической группой;

R<sup>1b</sup> является атомом водорода, (C1-C6)алкилоксигруппой, (C1-C6)алкильной группой или гетероциклической группой;

R<sup>1c</sup> является атомом водорода, атомом галогена, (C1-C6)алкильной группой, (C1-C6)алкилоксигруппой, (C1-C6)алкилтиогруппой, гетероциклической группой, цианогруппой, амидогруппой или гидроксильной группой;

R<sup>1d</sup> и R<sup>1e</sup> независимо являются атомом водорода, атомом галогена, (C1-C6)алкилоксигруппой или (C1-C6)алкильной группой;

где по меньшей мере один R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup> и R<sup>1e</sup> не

является атомом водорода;

R2 является (C1-C6) алкильной группой, (C2-C6) алкенильной группой, (C2-C6) алкинильной группой, (C3-C14) циклоалкильной группой, (C6-C14) арильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной или гетероциклической группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой,

R'2 является атомом водорода; (C1-C6) алкильной группой; (C2-C6) алкенильной группой; (C2-C6) алкинильной группой; (C3-C14) циклоалкильной группой; (C6-C14) арильной группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой или атомом галогена; или гетероциклической группой, которая необязательно замещена (C1-C6) алкильной группой или атомом галогена,

или R2 и R'2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать (C3-C14) циклоалкильную группу или гетероциклоалкильную группу;

L является NR7-CO-CH<sub>2</sub>, NR7-CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO-NH-CH<sub>2</sub> или CO-NH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> группой

X1 и X2 независимо являются СН группой или атомом азота;

R3 является атомом водорода, (C1-C6) алкильной группой, карбонил (C1-C6) алкильной группой, SO<sub>2</sub>R' группой, COOR' группой, амидогруппой, (C1-C6) алкиламидогруппой или (C1-C6) диалкиламидогруппой;

R' является (C1-C6) алкильной группой;

R4 является атомом водорода, (C1-C6) алкильной группой или атомом галогена;

R7 является атомом водорода или (C1-C6) алкильной группой.

3. Соединение по пп.1 или 2, где:

R1a является атомом водорода, атомом галогена, нитрильной группой, нитрогруппой (NO<sub>2</sub>), (C1-C6) алкильной группой, (C1-C6) алкилоксигруппой, (C1-C6) алкилтиогруппой, -NH<sub>2</sub> аминогруппой, (C1-C6) алкиламиногруппой, (C1-C6) диалкиламиногруппой, пиперидинильной группой, пирролидинильной группой или азепанильной группой, где указанная пиперидинильная, пирролидинильная или азепанильная группа может быть необязательно замещена по меньшей мере одной (C1-C6) алкильной группой;

R1b является атомом водорода;

R1c является атомом водорода, (C1-C6)алкильной группой или (C1-C6)алкилоксигруппой; и

R2 является (C1-C6)алкильной группой, (C3-C14)циклоалкильной группой, (C6-C14)арильной группой или гетероарильной группой, и R'2 является атомом водорода.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где X1 и X2 являются атомами азота, или где X1 является атомом азота, а X2 является СН группой.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где L является NR7-CO-CH2, NR7-CO-C(CH3)2, CO-NH-CH2 или CO-NH-C(CH3)2 группой.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R1b является атомом водорода.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R1d и R1e являются атомами водорода.

8. Соединение по любому из пп.1 или 7, где

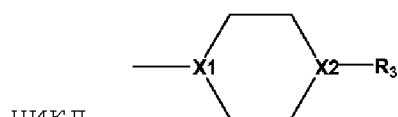
R1a является гетероциклической группой,

R1c является атомом водорода, (C1-C6)алкильной группой или (C1-C6)алкилоксигруппой,

R2 является (C1-C6)алкильной, фенильной или гетероциклической группой,

L представляет собой NH-CO-CH2 группу,

R4 является водородом или (C1-C6)алкильной группой, или галогеном в орто-положении группы L,



цикл находится в мета или пара-положении группы L,

X1 и X2 являются атомом азота

R3 представляет собой атом водорода, карбонил (C1-C6)алкильную группу, SO2R' группу или COOR' группу.

9. Соединение по любому из предыдущих пп., отличающееся тем, что это выбрано из следующего:

2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]-N-{фенил[2-(пиперидин-1-ил)фенил]метил}ацетамид;

2-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]-N-{3-метил-1-[2-

(пиперидин-1-ил) фенил] бутил} ацетамид;

2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]-N-{[4-метил-2-(пирролидин-1-ил) фенил] (фенил) метил} ацетамид;

трет-бутил-4-{4-фтор-3-[(4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил} карбамоил) метил] фенил} пиперазин-1-карбоксилат;

трет-бутил-4-{4-метил-3-[(4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил} карбамоил) метил] фенил} пиперазин-1-карбоксилат;

N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил}-2-[2-метил-5-(пиперазин-1-ил) фенил] ацетамид;

2-[2-фтор-5-(пиперазин-1-ил) фенил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил} ацетамид;

трет-бутил-4-{4-метил-3-[(4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} карбамоил) метил] фенил}-пиперазин-1-карбоксилат;

N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-[2-метил-5-(пиперазин-1-ил) фенил] ацетамид;

2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]-N-{[2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-N-[2,4-диметилфенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (фенил) метил} ацетамид;

2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-N-{[2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]-N-{[2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (фенил) метил} ацетамид;

2-[2-фтор-5-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил) фенил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2-[5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-N-{[2-(азепан-1-ил)-4-метоксифенил] (фенил) метил} ацетамид;

2-[4-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил) фенил]-N-{[4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2-[4-(4-ацетилпиперидин-1-ил) фенил]-N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2-[3-(4-ацетилпиперазин-1-ил) фенил]-N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2-[2-фтор-5-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил) фенил]-N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

2-[3-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил) фенил]-N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил} ацетамид;

N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-[3-(4-метилпиперазин-1-ил) фенил] ацетамид;

N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-[3-(4-сульфамоилпиперазин-1-ил) фенил] ацетамид; и

N-{ [4-метил-2-(пиперидин-1-ил) фенил] (5-метилфуран-2-ил) метил}-2-{3-[4-(трифторацетил) пиперазин-1-ил] фенил} ацетамид.

10. Комбинированный продукт, включающий:

i) соединение формулы (Ia), как определено в любом из пп.1-9, или его фармацевтически приемлемую соль; и

ii) другое терапевтически активное средство, такое как активатор PPAR.

11. Комбинированный продукт по п.10, где компонентом ii) является элафибранор или селаделпар, сароглитазар, ланифибранор, пиоглитазон или их фармацевтически приемлемая соль.

12. Комбинированный продукт по п.10 или 11, где комбинированный продукт является композицией, включающей компоненты i) и ii) и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Комбинированный продукт по п.10 или 11, где комбинированный продукт является набором компонентов, включающим компоненты i) и ii), для последовательного, отдельного или одновременного применения.

14. Комбинированный продукт по любому из пп.10-13, где компоненты i) и ii) изготовлены в форме суспензии для инъекций, геля, масла, пилюли, таблетки, суппозитория, порошка, капсулы, аэрозоля, мази, крема, трансдермального пластыря или посредством галеновых форм, для пролонгированного и/или замедленного высвобождения.

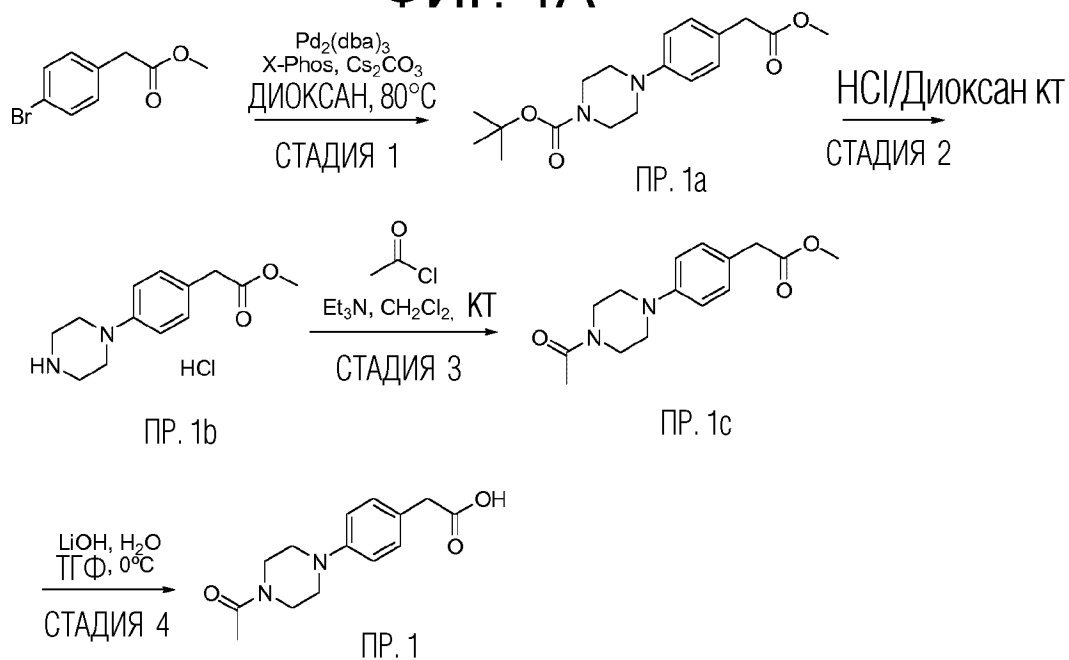
15. Соединение по любому из пп.1-10 для применения в

качестве лекарственного средства.

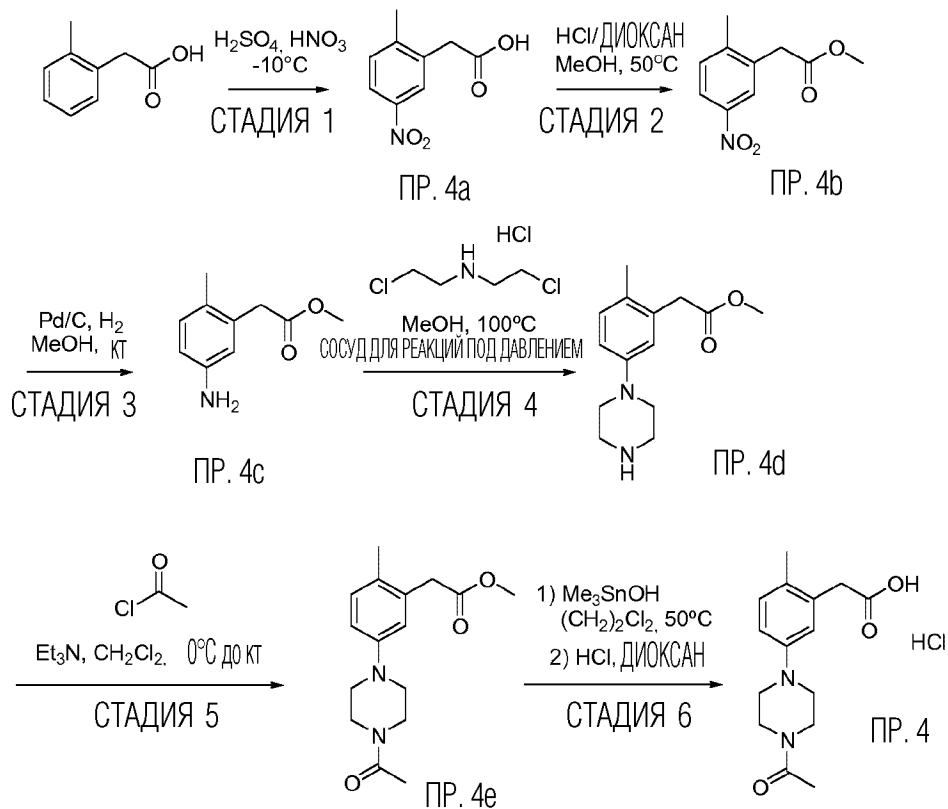
16. Соединение по любому из пп.1-9 или комбинированный продукт по любому из пп.9-12 для применения в способе лечения аутоиммунного заболевания, аутоиммунно-ассоциированного заболевания, воспалительного заболевания, нарушения обмена веществ, фиброзного заболевания и холестатического заболевания.

По доверенности

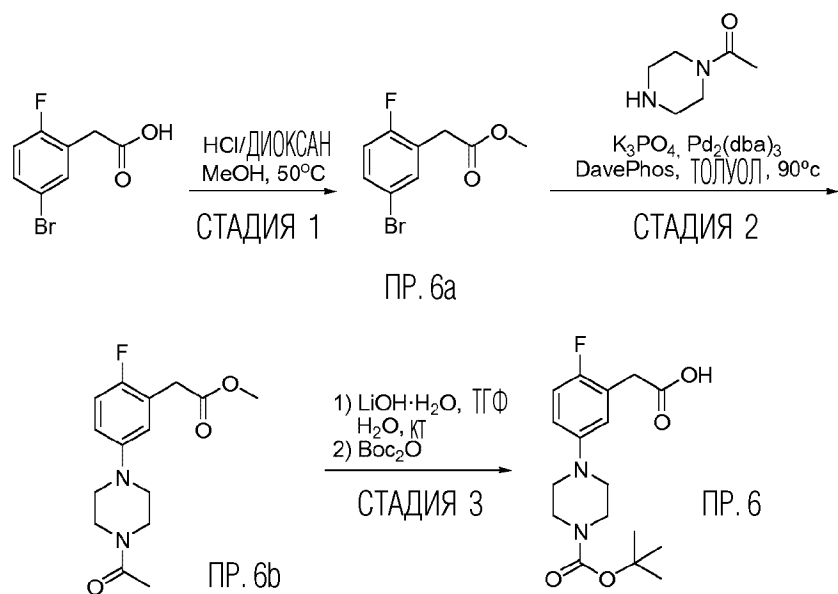
## ФИГ. 1А



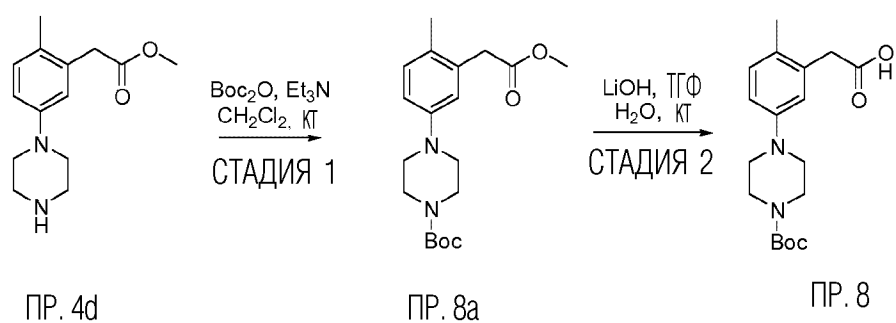
## ФИГ. 1В



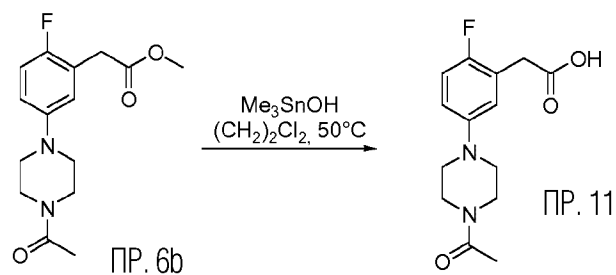
## ФИГ. 1С



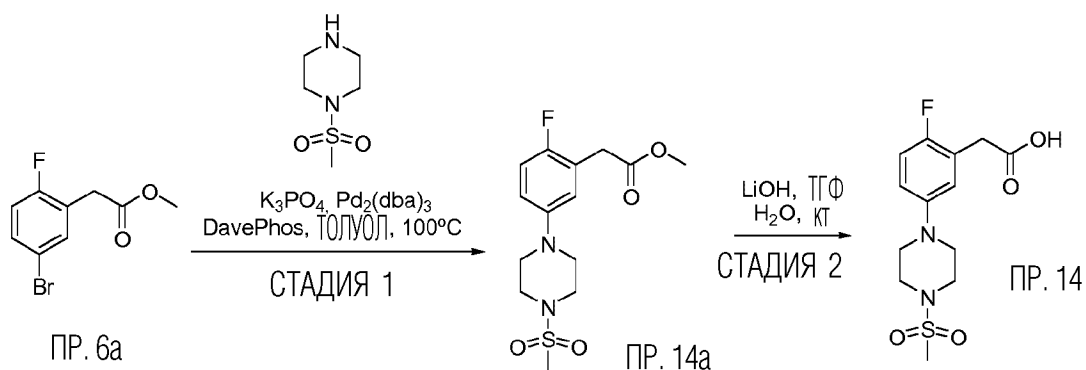
## ФИГ. 1D



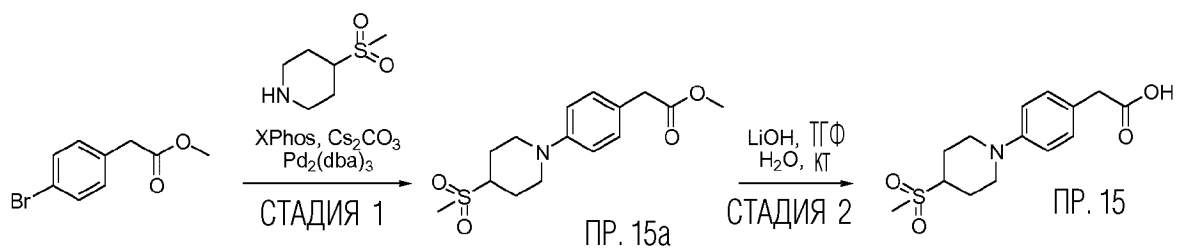
## ФИГ. 1Е



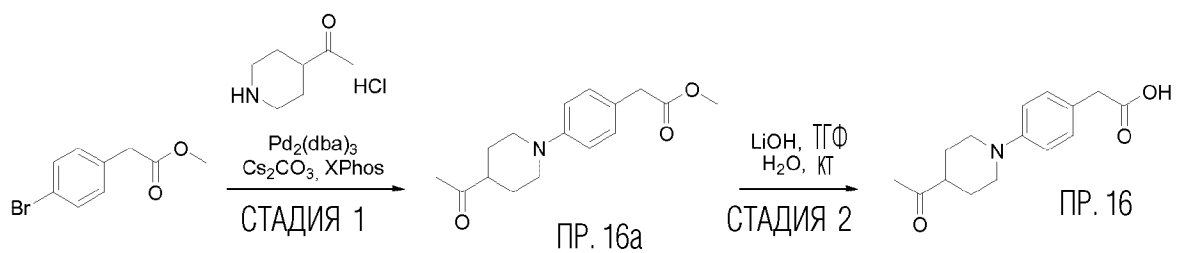
## ФИГ. 1F



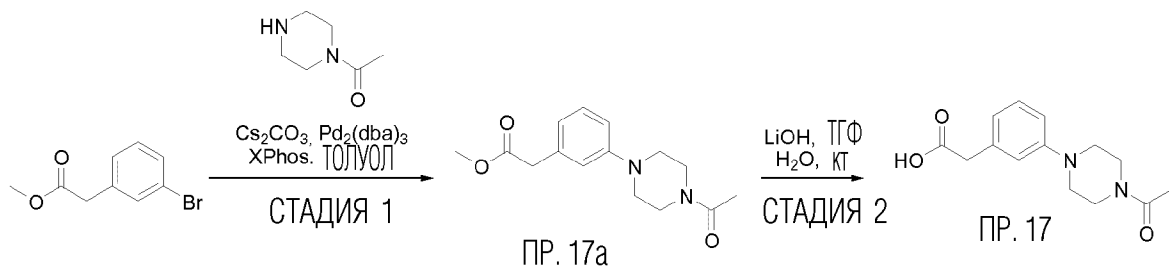
## ФИГ. 1G



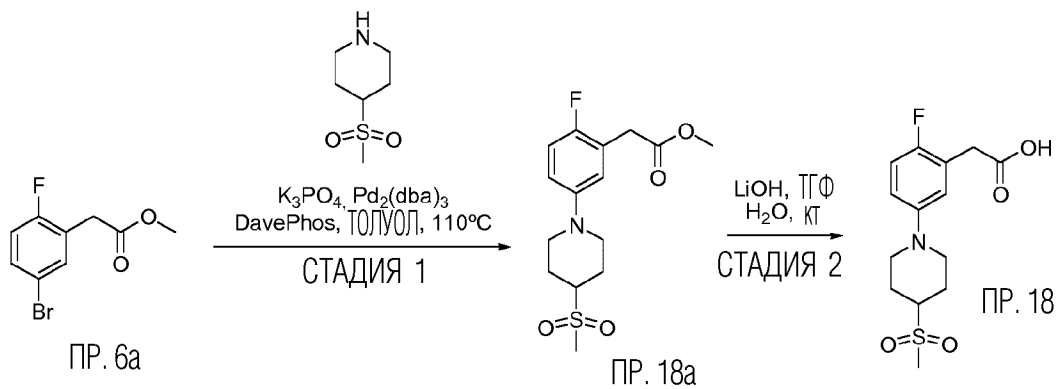
## ФИГ. 1H



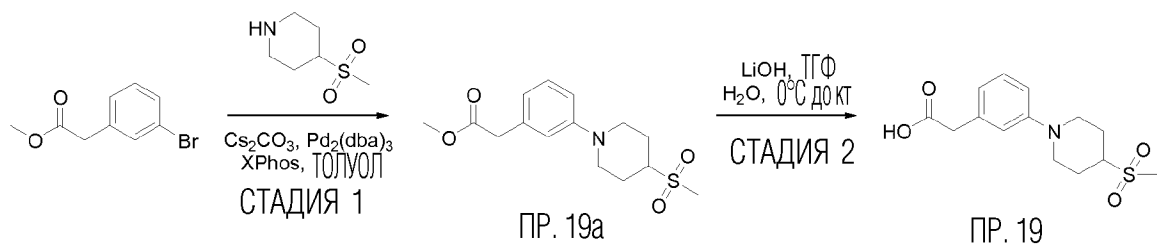
## ФИГ. 1I



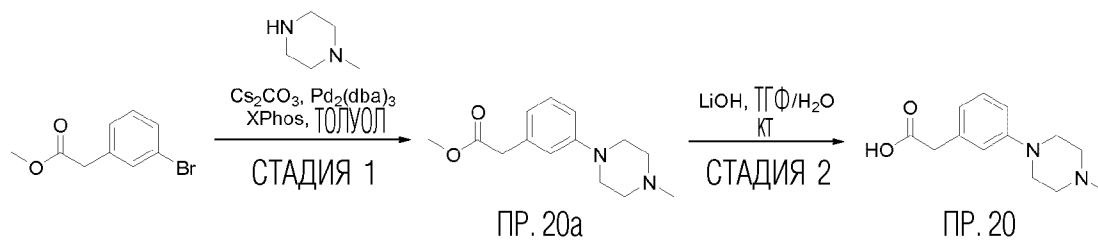
## ФИГ. 1J



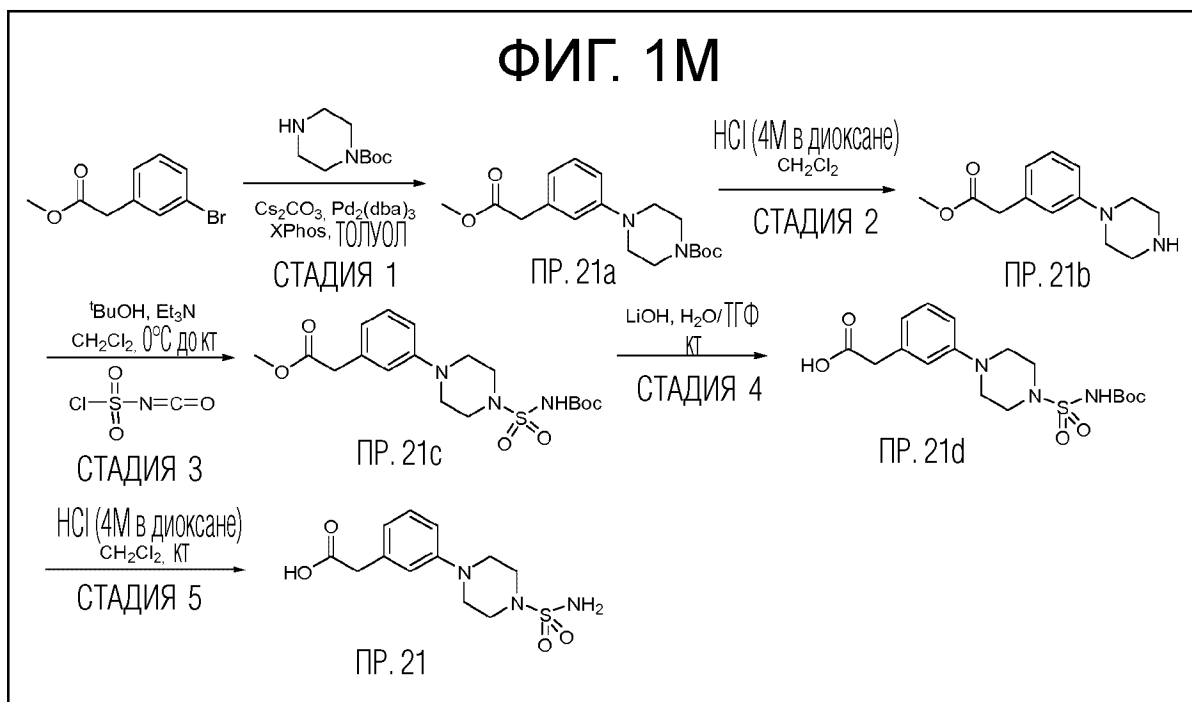
## ФИГ. 1K



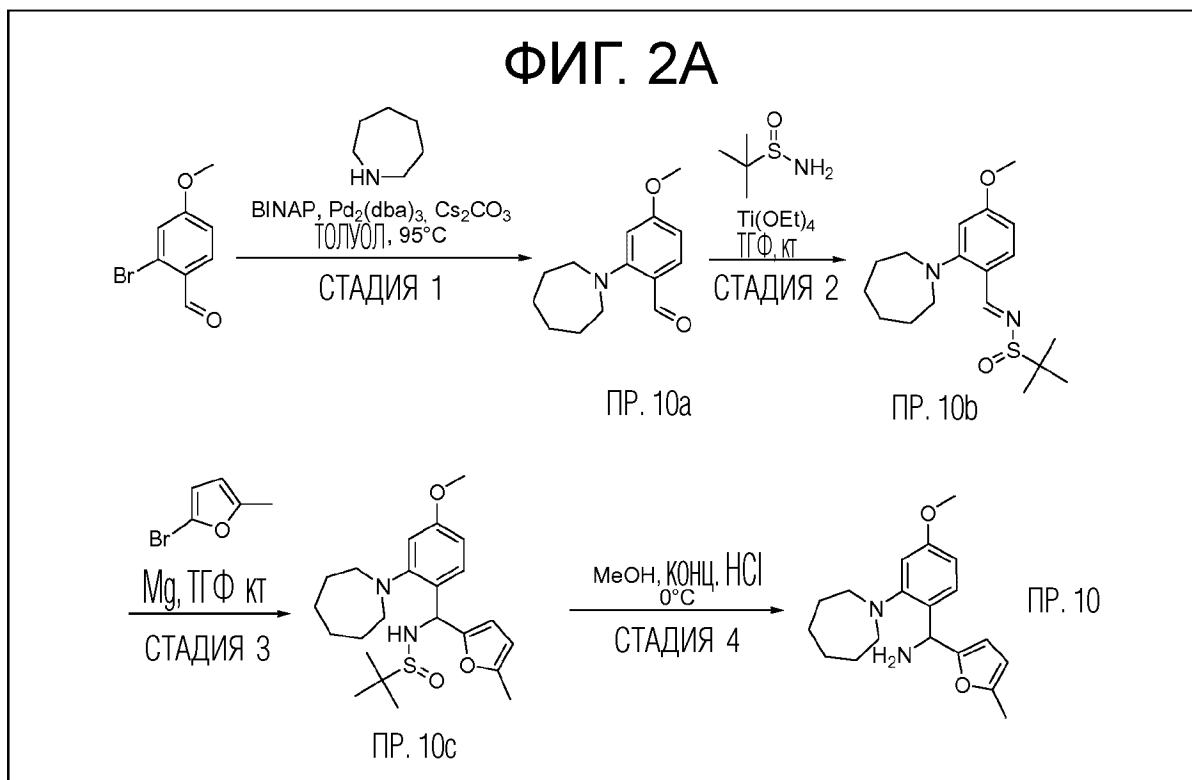
## ФИГ. 1L



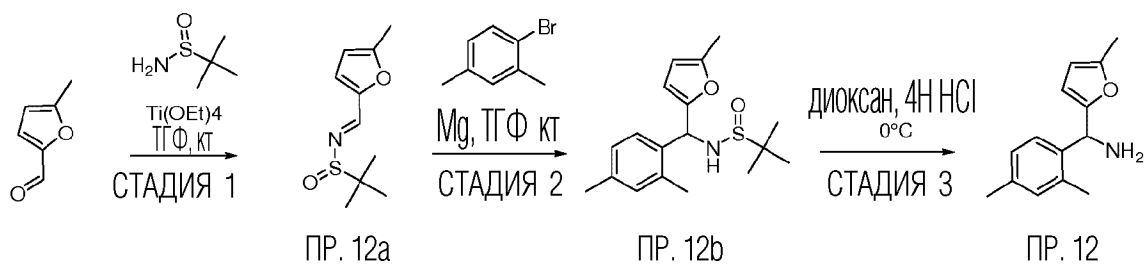
## ФИГ. 1М



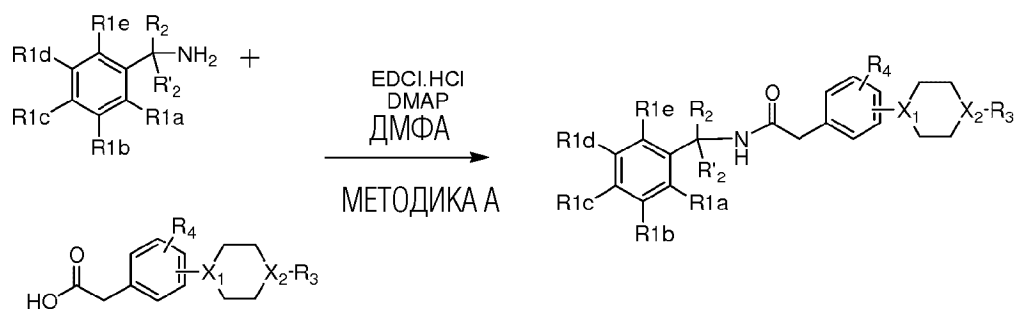
## ФИГ. 2А



## ФИГ. 2В



## ФИГ. 3А



## ФИГ. 3В

МЕТОДИКА В

