

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **034201**(13) **B1**

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

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2020.01.16**

**(21)** Номер заявки  
**201890072**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2016.08.02**

**(51)** Int. Cl. *C07D 231/12* (2006.01)  
*C07D 401/04* (2006.01)  
*C07D 403/04* (2006.01)  
*C07D 239/26* (2006.01)  
*C07D 239/36* (2006.01)  
*C07D 239/42* (2006.01)  
*C07D 413/04* (2006.01)  
*C07D 413/12* (2006.01)  
*C07D 417/12* (2006.01)  
*C07D 213/40* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01)  
*A61P 37/00* (2006.01)

**(54) СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ROR-ГАММА**

**(31)** 2930/MUM/2015

**(32)** 2015.08.03

**(33)** IN

**(43)** 2018.07.31

**(86)** PCT/IB2016/054639

**(87)** WO 2017/021879 2017.02.09

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ГЛЕНМАРК ФАРМАСЬЮТИКАЛС  
С.А. (CH)**

**(72)** Изобретатель:  
**Дас Санджиб, Гарат Лаксмикант  
Атмарам, Харде Раджендра Лаксман,  
Шелке Сандип Ядунат, Пардеши  
Шайлеш Рамеш, Томас Абрахам,  
Каираткар-Джоши Неелима, Шах  
Дайси Маниш, Бажпай Малини (IN)**

**(74)** Представитель:  
**Нилова М.И. (RU)**

**(56)** WO-A2-2013171729

**(57)** Изобретение относится к соединениям формулы и их фармацевтически приемлемым солям, которые обладают активностью модуляторов ретиноид-родственного орфанного рецептора гамма t (ROR $\gamma$ t). Указанные соединения предотвращают, ингибируют или подавляют действие ROR $\gamma$ t и, таким образом, подходят для лечения заболеваний, нарушений, синдромов или состояний, опосредованных ROR $\gamma$ t, таких как, например, боль, воспаление, ХОБЛ, астма, ревматоидный артрит, колит, рассеянный склероз, псориаз, нейродегенеративные заболевания и рак.

**B1****034201****034201****B1**

### Родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент Индии № 2930/MUM/2015, поданной 3 августа 2015 г., содержание которой включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

### Область техники

Настоящая патентная заявка относится к соединениям, которые можно применять в качестве модуляторов ретиноид-родственного орфанного рецептора гамма t (ROR $\gamma$ t).

### Уровень техники

Ретиноид-родственные орфанные рецепторы (ROR) представляют собой факторы транскрипции, которые принадлежат к супер семейству ядерных рецепторов стероидных гормонов. Семейство ROR состоит из трех членов, ROR альфа (ROR $\alpha$ ), ROR бета (ROR $\beta$ ) и ROR гамма (ROR $\gamma$ ), также известных как NR1F1, NR1F2 и NR1F3 соответственно (каждый из которых кодируется отдельным геном, RORA, RORB и RORC соответственно). ROR содержат четыре основных домена, которые являются общими для большинства ядерных рецепторов: N-терминальный A/B домен, ДНК-связывающий домен, шарнирный домен и лиганд-связывающий домен. Каждый ген ROR вырабатывает несколько изоформ, которые отличаются только N-терминальным A/B доменом. Были обнаружены две изоформы ROR $\gamma$ -ROR $\gamma$ 1 и ROR $\gamma$ t (также известный как ROR $\gamma$ 2).

ROR $\gamma$ t представляет собой усеченную форму ROR $\gamma$ , в которой отсутствует 21 аминокислота, начиная с N-конца, и которая экспрессируется исключительно в клетках лимфоидной линии и эмбриональных индукторах лимфоидной ткани (Sun et al., Science, 2000, 288, 2369-2372; Eberl et al., Nat Immunol, 2004, 5:64-73), в отличие от ROR $\gamma$ , который экспрессируется во множестве тканей (в сердце, мозге, почках, легких, печени и мышцах).

Было установлено, что ROR $\gamma$ t является ключевым регулятором дифференцировки клеток Th17. Клетки Th17 представляют собой подгруппу Т-хелперов, которые вырабатывают IL-17 и другие провоспалительные цитокины, было показано, что они выполняют ключевые функции в нескольких моделях аутоиммунных заболеваний у мышей, включая экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЭАЭ) и коллаген-индуцированный артрит (КИА). Кроме того, клетки Th17 также связаны с патологией различных воспалительных и аутоиммунных нарушений у человека, включая рассеянный склероз, ревматоидный артрит, псориаз, болезнь Крона и астму (Jetten et al., Nucl. Recept. Signal, 2009, 7:e003; Manel et al., Nat. Immunol, 2008, 9, 641-649). Патогенез хронических аутоиммунных заболеваний, включая рассеянный склероз и ревматоидный артрит, возникает в результате нарушения переносимости собственных антигенов и развития аутоагрессивных эффекторных Т-клеток, инфильтрирующих тканевые мишени. В исследованиях было показано, что клетки Th17 являются одними из важных посредников развития воспалительного процесса тканеспецифического аутоиммунитета (Steinman et al., J. Exp. Med, 2008, 205: 1517-1522; Leung et al., Cell. Mol. Immunol, 2010, 7: 182-189). Клетки Th17 активируются во время протекания заболевания и отвечают за рекрутинг других типов воспалительных клеток, в частности нейтрофилов, опосредуя патологию в тканевых мишенях (Korn et al., Annu. Rev. Immunol, 2009, 27: 485-517), было показано, что ROR $\gamma$ t играют важную роль в патогенном ответе клеток Th17 (Ivanov et al., Cell, 2006 126: 1121-1133). У мышей с дефицитом ROR $\gamma$ t клетки Th17 отсутствовали, что также приводило к ослаблению ЭАЭ. Генетическое разрушение ROR $\gamma$  в модели колита у мышей также предотвращало развитие колита (Buonocore et al., Nature, 2010, 464: 1371-1375). Роль ROR $\gamma$ t в патогенезе аутоиммунных или воспалительных заболеваний подробно описана в литературе. (Jetten et al., Adv. Dev. Biol, 2006, 16: 313-355; Meier et al. Immunity, 2007, 26: 643-654; Aloisi et al., Nat. Rev. Immunol, 2006, 6: 205-217; Jager et al., J. Immunol, 2009, 183: 7169-7177; Serafmi et al., Brain Pathol, 2004, 14: 164-174; Magliozzi et al., Brain, 2007, 130: 1089-1104; Barnes et al., Nat. Rev. Immunol., 2008, 8: 183-192).

Кроме того, также показано, что ROR $\gamma$ t играет важную роль в других клетках, отличных от Th17, таких как мастоциты (Hueber et al., J Immunol, 2010, 184: 3336-3340). Экспрессия ROR $\gamma$ t и секреция цитокинов Th17-типа также описана для NK Т-клеток (Eberl et al., Nat. Immunol, 2004, 5: 64-73) и Т-клеток гамма-дельта (Sutton et al., Nat. Immunol, 2009, 31: 331-341; Louten et al., J Allergy Clin. Immunol, 2009, 123: 1004-1011), что свидетельствует о важной функции ROR $\gamma$ t в указанных клетках.

В публикациях PCT WO 2012139775, WO 2012027965, WO 2012028100, WO 2012100732, WO 2012100734, WO 2012064744, WO 2013171729 и WO 2015008234 описаны гетероциклические соединения, которые являются модуляторами рецепторной активности ретиноид-родственного орфанного рецептора гамма (ROR $\gamma$ ).

С учетом вышесказанного существует потребность в новых терапевтических агентах, которые модулируют активность ROR $\gamma$ t и, таким образом, обеспечивают новые способы лечения заболеваний или состояний, связанных с модуляцией ROR $\gamma$ t.

Настоящая заявка относится к соединениям, которые являются модуляторами рецептора ROR $\gamma$ t.

### Краткое описание изобретения

Согласно одному из аспектов настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из

N-(4-(3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(3-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(2-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(4-хлор-2-фторфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(4-хлорфенил)пиридин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(4-фторфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(3,4-дифторфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(2,4-дифторфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(2-фторфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(4-(трифторметил)фенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(п-толуил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-фенилпиразин-2-ил)фенил)ацетида;

N-(4-(3-(4-цианофенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-ацетида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетида;

2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетида;

2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-морфолинопиразин-2-ил)фенил)ацетида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(5-(4-фторфенил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил)ацетида;

N-(4-(1-(трет-бутил)-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетида;

N-(4-(1-(трет-бутил)-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетида;

N-(4-(3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетида;

N-(4-(3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил)-2-фторфенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(5-(4-фторфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)ацетида;

N-(4-(5-(2-хлорфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетида;

N-(4-(3-(2-хлорфенил)пиридин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-ацетида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(о-толуил)пиразин-2-ил)фенил)ацетида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(4-этилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(2-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-ацетамида;

N-(4-(4-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(2-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(5-(2,4-дихлорфенил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(2-хлор-4-фторфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(пиримидин-5-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(4-фтор-2-метилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(2-хлор-4-фторфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)-фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(4-хлорфенил)пиридин-4-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(2,4-диметилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(2-фтор-4-метилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(1-(2-хлор-4-фторфенил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(2,4-дихлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2,4-диметилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

(S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

(R)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-((4-хлорфенил)(метил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(бензил(метил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(бензиламино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-((1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

(R)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-((1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

(R)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(метил(1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

(S)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-((1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

(S)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(метил(1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

(S)-N-(4-(3-((1-(4-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

(S)-N-(4-(3-((1-(3-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

(S)-N-(4-(3-((1-(4-хлорфенил)этил)(метил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

(S)-N-(4-(3-((1-(2-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

(S)-2-(4-(1,1-дифтопропил)фенил)-N-(4-(3-((1-(4-фтор-2-метилфенил)этил)-амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(((S)-1-(2-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

(S)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-((1-(2,4-диметилфенил)этил)амино)-пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

(S)-N-(4-(3-((1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-((циклогексилметил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(((S)-1-(4-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(((S)-1-(2-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)-2-фторфенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(((S)-1-(2-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)-3-фторфенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(бензилокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(1-фенилэтокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-((2-хлор-4-фторбензил)окси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(бензилокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

(R)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(1-фенилэтокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

(S)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(1-фенилэтокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(1-(2-циклопропилфенил)этокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(1-фенилциклопропокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

(R)-N-(4-(3-(1-(2-хлорфенил)этокси)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-((R)-1-(2-хлорфенил)этокси)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

(S)-N-(4-(3-(1-(2-хлорфенил)этокси)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-((S)-1-(2-хлорфенил)этокси)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(2-хлорфенокси)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-ацетамида;

N-(4-(3-((R)-1-(2-хлор-4-метилфенил)этокси)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метокси)пиазин-2-ил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)этокси)пиазин-2-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-((2-хлорбензил)окси)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-(4-метилтиазол-5-ил)этокси)пиазин-2-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(циклогексилметокси)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(3-(бензилокси)азетидин-1-ил)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(((S)-1-(2,4-диметилфенил)этил)амино)пиазин-2-ил)фенил)ацетамида;

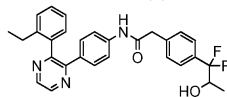
N-(4-(3-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-((2-гидрокси-1-фенилэтил)амино)пиазин-2-ил)фенил)ацетамида;

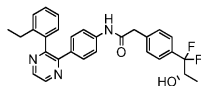
2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-((R)-1-(2,4-диметилфенил)этокси)пиазин-2-ил)фенил)ацетамида; или

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиазин-2-ил)фенил)ацетамида и их фармацевтически приемлемых солей.

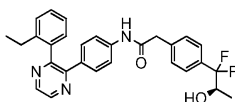
В частности, настоящее изобретение относится к соединению формулы



или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли; соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли и соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем изобретении, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (такое как фармацевтически приемлемый носитель или

разбавитель). Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем изобретении. Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть связаны с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом (таким как носитель или разбавитель), разбавлены носителем или заключены внутри носителя, который может иметь форму таблетки, капсулы, саше, бумажного пакета или другого контейнера.

Соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению подходят для ингибирования активности ROR $\gamma$ t. Таким образом, в настоящем изобретении дополнительно предложен способ ингибирования ROR $\gamma$ t у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту одного или более соединений, описанных в настоящем изобретении, в количестве, которое является эффективным для ингибирования указанного рецептора.

Согласно дополнительному аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, нарушения или состояния, модулируемого ROR $\gamma$ t, такого как аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание, респираторное заболевание, боль и рак, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения согласно любому из вариантов реализации, описанных в настоящем изобретении.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, нарушения или состояния, модулируемого ROR $\gamma$ t, такого как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), астма, кашель, боль, воспалительная боль, хроническая боль, острая боль, артрит, остеоартрит, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, колит, язвенный колит и воспалительная болезнь кишечника, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения согласно любому из вариантов реализации, описанных в настоящем изобретении.

### **Подробное описание изобретения**

#### **Определения**

Термины "галоген" или "галоген-" обозначают фтор (фтор-), хлор (хлор-), бром (бром-) или йод (йод-).

Термин "алкил" относится к радикалу с углеводородной цепью, содержащему исключительно атомы углерода и водорода в осто́ве, не содержащему ненасыщенных участков, содержащему от одного до восьми атомов углерода (т.е. C<sub>1-8</sub>алкил), который присоединен к остатку молекулы простой связью, включая, но не ограничиваясь ими, такие группы как метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил и 1,1-диметилэтил (трет-бутил). Термин "C<sub>1-8</sub>алкил" относится к алкильной цепи, содержащей от 1 до 8 атомов углерода. Термин "C<sub>1-4</sub>алкил" относится к алкильной цепи, содержащей от 1 до 4 атомов углерода. Если не указано или не описано иное, все алкильные группы, описанные или заявленные в настоящем описании, могут быть линейными или разветвленными.

Термин "алкокси" обозначает алкильную группу, присоединенную через атом кислорода к остатку молекулы (например, C<sub>1-8</sub>алкокси). Типовыми примерами указанных групп являются -OCH<sub>3</sub> и -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>. Если не указано или не описано иное, все алкоксигруппы, описанные или заявленные в настоящем описании, могут быть линейными или разветвленными.

Термин "галогеналкил" относится по меньшей мере к одной галогеновой группе (выбранной из F, Cl, Br или I), присоединенной к алкильной группе, такой как определено выше (т.е. галоген-C<sub>1-8</sub>алкил). Примеры указанных галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются ими, трифторметильную, дифторметильную и фторметильную группы. Термин "галоген-C<sub>1-8</sub>алкил" относится по меньшей мере к одной галогеновой группе, присоединенной к алкильной цепи, содержащей от 1 до 8 атомов углерода. Если не указано или не описано иное, все галогеналкильные группы, описанные в настоящем изобретении, могут быть линейными или разветвленными.

Термин "галогеналкокси" относится к алкоксигруппе, замещенной одним или более атомами галогенов (т.е. галоген-C<sub>1-8</sub>алкокси). Примеры "галогеналкокси" включают, но не ограничиваются ими, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, пентафторэтокси, пентахлорэтокси, хлорметокси, дихлорметокси, трихлорметокси и 1-бромэтокси. Если не указано или не описано иное, все галогеналкоксигруппы, описанные в настоящем изобретении, могут быть линейными или разветвленными.

Термин "гидрокси-C<sub>1-8</sub>алкил" относится к C<sub>1-8</sub>алкильной группе, такой как определено выше, где от одного до трех атомов водорода при различных атомах углерода заменены на гидроксильные группы (т.е. гидрокси-C<sub>1-4</sub>алкил). Примеры гидрокси-C<sub>1-8</sub>алкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, -CH<sub>2</sub>OH и -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH.

Термин "C<sub>1-8</sub>алкокси-C<sub>1-8</sub>алкил" относится к C<sub>1-8</sub>алкильной группе, такой как определено выше, где от одного до трех атомов водорода при различных атомах углерода заменены на алкоксигруппы, как определено выше. Примеры C<sub>1-8</sub>алкокси-C<sub>1-8</sub>алкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> и -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>.

Термин "циклоалкил" обозначает неароматическую моно- или полициклическую систему колец, содержащую от 3 до примерно 12 атомов углерода (т.е. C<sub>3-12</sub>циклоалкил). Примеры моноциклических циклоалкилов включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и цикло-

гексил. Примеры полициклических циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, пергидронафтильные, адамантильные и норборнильные группы, мостиковые циклические группы или спиробициклические группы, например, спиро(4,4)нон-2-ил. Термин "C<sub>3-6</sub>циклоалкил" относится к циклическому кольцу, содержащему от 3 до 6 атомов углерода. Примеры "C<sub>3-6</sub>циклоалкилов" включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Термин "циклоалкилалкил" относится к радикалу, содержащему циклическое кольцо, содержащему от 3 до примерно 6 атомов углерода, напрямую присоединенному к алкильной группе (например, C<sub>3-6</sub>циклоалкил-C<sub>1-8</sub>алкил). Циклоалкилалкильная группа может быть присоединена к основной структуре через любой атом углерода в алкильной группе с образованием стабильной структуры. Неограничивающие примеры указанных групп включают циклопропилметил, циклобутилэтил и циклопентилэтил.

Термин "арил" относится к ароматическому радикалу, содержащему от 6 до 14 атомов углерода (т.е. к C<sub>6-14</sub>арилу), включая моноциклические, бициклические и трициклические ароматические системы, такие как фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил и бифенил.

Термин "гетероциклическое кольцо" или "гетероциклил", если не указано иное, относится к радикалу в виде незамещенного неароматического 3-15-членного кольца (т.е. к 3-15-членному гетероциклилу) который состоит из атомов углерода и содержит от одного до пяти гетероатомов, выбранных из азота, фосфора, кислорода и серы. Гетероциклический кольцевой радикал может представлять собой моно-, би- или трициклическую систему колец, которая может включать конденсированные, мостиковые или спиротсистемы колец, и атомы азота, фосфора, углерода, кислорода или серы в гетероциклическом кольцевом радикале могут быть необязательно окислены до различных степеней окисления. Кроме того, атом азота может быть необязательно четвертичным; также, если в определении отсутствуют иные ограничения, гетероциклическое кольцо или гетероциклил могут необязательно содержать одну или более олефиновых связей. Примеры указанных гетероциклических кольцевых радикалов включают, но не ограничиваются ими, азепинил, азетидинил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, хроманил, диоксоланил, диоксафосфоланил, декагидроизохинолил, инданил, индолинил, изоиндолинил, изохроманил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, оксазолинил, оксазолидинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил, оксагидроиндолил, октагидроизоиндолил, пергидроазепинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиперидинил, фенотиазинил, феноксазинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолил, тетрагидрофурил или тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тиазолинил, тиазолидинил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид и тиаморфолинилсульфон.

Гетероциклический кольцевой радикал может быть присоединен к основной структуре через любой гетероатом или атома углерода с образованием стабильной структуры. Если не указано или не описано иное, все гетероциклильные группы, описанные или заявленные в настоящем описании, могут быть замещенными или незамещенными.

Термин "гетероарил", если конкретно не указано иное, относится к 5-14-членному ароматическому гетероциклическому кольцевому радикалу, содержащему один или более гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S (т.е. к 5-14-членному гетероарилу). Гетероарильная группа может представлять собой моно-, би- или трициклическую систему колец. Гетероарильный кольцевой радикал может быть присоединен к основной структуре через любой гетероатом или атома углерода с образованием стабильной структуры. Примеры указанных гетероарильных кольцевых радикалов включают, но не ограничиваются ими, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, фурил, индолил, изоиндолил, пирролил, триазолил, триазинил, тетразолил, тиенил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, пиазолил, бензофуранил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиенил, бензопиранил, карбазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, циннолинил, нафтиридинил, птеридинил, пуринил, хиноксалинил, хинолил, изохинолил, тиадиазолил, индолизинил, акридинил, феназинил и фталазинил.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" включает соли, полученные из фармацевтически приемлемых оснований или кислот, включая неорганические или органические основания и неорганические или органические кислоты. Примеры указанных солей включают, но не ограничиваются ими, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, нафзилат, нитрат, аммонийную соль N-метилглюкамина, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат, дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат. Примеры солей, полученных из неорганических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа (III), железа (II), лития, магния, марганца (III), марганца (II), калия, натрия и цинка.

Термин "лечение" или "способ лечения" заболевания, нарушения или состояния включает: (а) предотвращение или отсрочку возникновения клинических симптомов заболевания, нарушения или состоя-

ния, развивающихся у субъекта, который может быть поражен или предрасположен к возникновению заболевания, расстройства или патологического состояния, но еще не испытывает или не проявляет клинических или субклинических симптомов заболевания, нарушения или состояния; (b) подавление заболевания, расстройства или состояния, т.е. остановку или снижение развития заболевания или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома; или (c) облегчение заболевания, т.е. обеспечение регрессии заболевания, нарушения или состояния или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов.

Термин "субъект" включает млекопитающих (в частности человека и других животных, таких как домашние животные (например, домашние питомцы, включая кошек и собак) и не одомашненные животные (такие как дикие животные)).

"Терапевтически эффективное количество" обозначает количество соединения, которое при введении субъекту для лечения заболевания, нарушения или состояния, является достаточным для осуществления указанного лечения. "Терапевтически эффективное количество" может быть различным в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести и возраста, массы тела, состояния здоровья и восприимчивости субъекта, подвергающегося лечению.

### **Фармацевтические композиции**

Соединения согласно настоящему изобретению обычно вводят в форме фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция, описанная в настоящем изобретении, содержит одно или более соединений, описанных в настоящем изобретении, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Как правило, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества одобрены регулирующими органами или считаются, в целом, безопасными для применения у человека или животных. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, носители, разбавители, скользящие добавки и смазывающие вещества, консерванты, буферные агенты, хелатообразующие агенты, полимеры, гелеобразующие агенты, загустители, растворители и т.п.

Примеры подходящих носителей включают, но не ограничиваются ими, воду, солевые растворы, спирты, полиэтиленгликоли, арахисовое масло, оливковое масло, желатин, лактозу, высокосортный гипс, сахарозу, декстрин, карбонат магния, сахар, амилозу, стеарат магния, тальк, желатин, агар, пектин, аравийскую камедь, стеариновую кислоту, простые низшие алкиловые эфиры целлюлозы, кремниевую кислоту, жирные кислоты, амины жирных кислот, моноглицериды и диглицериды жирных кислот, сложные эфиры жирных кислот и полиоксиэтилен.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, также могут содержать один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных агентов, увлажнителей, суспендирующих агентов, консервантов, буферов, подсластителей, вкусоароматических добавок, красителей или любую комбинацию вышеперечисленных веществ.

Введение соединений согласно настоящему изобретению в чистой форме или в форме подходящей фармацевтической композиции можно проводить при помощи любого способа введения, такого как пероральный или парентеральный. Способ введения может представлять собой любой способ, который обеспечивает эффективный перенос активного соединения согласно настоящей патентной заявке в соответствующее или требуемое место действия.

### **Способы лечения**

Соединения согласно настоящему изобретению являются особенно эффективными, так как они ингибируют активность ретиноид-родственного орфанного рецептора гамма, в частности ретиноид-родственного орфанного рецептора гамма t (ROR $\gamma$ t), т.е. они предотвращают, ингибируют или подавляют действие ROR $\gamma$ t и/или могут обеспечивать действие, модулирующее ROR $\gamma$ t. Соединения согласно настоящему изобретению, таким образом, подходят для лечения тех состояний, при которых ингибирование активности ROR гамма и в частности ROR $\gamma$ t вызывает благоприятные эффекты.

Соединения согласно настоящей патентной заявке являются модуляторами ROR $\gamma$ t и могут подходить для лечения заболеваний или нарушений, опосредованных ROR $\gamma$ t. Соответственно, соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут подходить для лечения воспалительных, метаболических и аутоиммунных заболеваний, опосредованных ROR $\gamma$ t.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что термин "аутоиммунные заболевания" относится к состоянию, которое возникает, если иммунная система ошибочно атакует и разрушает здоровые ткани организма. Аутоиммунное нарушение может возникать в результате разрушения одного или более типов тканей организма, аномального роста органа и изменений функции органа. Аутоиммунное нарушение может поражать один или более органов или типов тканей, включая, но не ограничиваясь ими, кровеносные сосуды, соединительные ткани, эндокринные железы, такие как щитовидная или поджелудочная железа, суставы, мышцы, красные кровяные тельца и кожу. Примеры аутоиммунных (или связанных с аутоиммунными заболеваниями) нарушений включают рассеянный склероз, артрит, ревматоидный артрит, псориаз, болезнь Крона, нарушения желудочно-кишечного тракта, воспалительную болезнь кишечника, синдром раздраженного кишечника, колит, язвенный колит, синдром Шегрена, атопический дерматит, неврит зрительного нерва, респираторное нарушение, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), астму, диабет I типа, нейромиеелит зрительного нерва, тяжелую миастению, уве-

ит, синдром Гийена-Барре, псориатический артрит, болезнь Грейвса, аллергию, остеоартрит, болезнь Кавасаки, слизистый лейшманиоз, тиреоидит Хашимото, пернициозную анемию, болезнь Аддисона, системную красную волчанку, дерматомиозит, синдром Шегрена, красную волчанку, тяжелую миастению, реактивный артрит, спру-целиакию (глутензависимую энтеропатию), болезнь Грейвса, тимопоз и волчанку.

Соединения согласно настоящей патентной заявке также можно применять для лечения воспаления. Специалистам в данной области техники будет понятно, что термин "воспаление" включает любое состояние, характеризующееся локализованным или системным защитным ответом, который может быть вызван физической травмой, инфекцией, хроническими заболеваниями и/или химическими и/или физиологическими реакциями на внешние стимулы (например, как часть аллергического ответа). Любой из указанных ответов, который может служить для уничтожения, разбавления или изоляции повреждающего агента и поврежденной ткани, может проявляться, например, в виде жара, отека, боли, покраснения, расширения кровеносных сосудов и/или усиления кровотока, побеления пораженного участка.

Также следует понимать, что термин "воспаление" включает любое воспалительное заболевание, нарушение или состояние, как таковое, любое состояние, с которым связан компонент воспаления, и/или любое состояние, характеризующееся воспалением в качестве симптома, включая помимо прочего острое, хроническое, язвенное, специфическое, аллергическое воспаление, инфекцию, вызванную патогенами, иммунные реакции, вызванные повышенной чувствительностью, попадание инородных тел, физическое повреждение и некротическое воспаление и другие формы воспаления, известные специалистам в данной области техники. Таким образом, термин также включает для задач настоящей патентной заявки воспалительную боль, генерализованную боль и/или жар.

Соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения артрита, включая, но не ограничиваясь ими, ревматоидный артрит, остеоартрит, псориатический артрит, септический артрит, спондилоартропатии, подагрический артрит, системную красную волчанку и юношеский артрит, коллаген-индуцированный артрит (КИА) и другие артритные состояния.

Соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения респираторных нарушений, включая, но не ограничиваясь ими, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), астму, спазмы бронхов и кашель.

Другие респираторные нарушения включают, но не ограничиваются ими, бронхит, бронхиолит, бронхоэктаз, острый назофарингит, острый и хронический синусит, гайморит, фарингит, тонзиллит, ларингит, трахеит, эпиглоттит, круп, хроническое заболевание миндалин и аденоидов, гипертрофию миндалин и аденоидов, паратонзиллярный абсцесс, ринит, абсцесс или язву в носу, пневмонию, вирусную и бактериальную пневмонию, бронхопневмонию, грипп, экзогенный аллергический альвеолит, пневмокониоз шахтеров, асбестоз, пневмокониоз, пневмопатии, респираторные состояния, вызванные химическими парами, парами и другими внешними агентами, эмфизему, плеврит, пневмоторакс, абсцесс легкого и средостения, застой и гипостаз легких, поствоспалительный фиброз легких, иные альвеолярные и париесто-альвеолярные пневмопатии, идиопатический фиброзирующий альвеолит, синдром Хаммена-Рича, ОРДС, острую дыхательную недостаточность и медиастинит.

Соединения согласно настоящему изобретению также можно применять для лечения болевых состояний. Боль может представлять собой острую или хроническую боль. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения, например, воспалительной боли, артритной боли, невропатической боли, послеоперационной боли, боли после хирургии, боли внутренних органов, зубной боли, предменструальной боли, центральной боли, боли при раке, боли, вызванной ожогами, мигрени или кластерных головных болей, повреждения нерва, неврита, невралгии, отравления, ишемического повреждения, интерстициального цистита, вирусной, паразитарной или бактериальной инфекции, посттравматического повреждения или боли, связанной с синдромом раздраженного кишечника.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения нарушения желудочно-кишечного тракта, включая, но не ограничиваясь ими, синдром раздраженного кишечника, воспалительную болезнь кишечника, колит, язвенный колит, печеночные колики и другие нарушения желчи, почечные колики, СРК с преобладанием диареи и боль, связанную с вздутием желудочно-кишечного тракта.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения рака и боли, связанной с раком. Указанные раковые заболевания включают, например, множественную миелому и заболевание кости, связанное с множественной миеломой, меланому, медуллобластому, острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), плоскоклеточную карциному головы и шеи, печеночноклеточную карциному, рак желудка, карциному мочевого пузыря и рак толстой кишки.

Соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения заболевания, нарушения, синдрома или состояния, выбранного из хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), астмы, кашля, боли, воспалительной боли, хронической боли, острой боли, артрита, остеоартрита, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, колита, язвенного колита и воспалительной болезни кишечника.

Любые способы лечения, описанные в настоящем изобретении, включают введение эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту (в частности человеку), нуждающемуся в этом.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединений, описанных в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, опосредованных ROR $\gamma$ t.

Соединения согласно настоящему изобретению являются эффективными в отношении терапевтического и/или профилактического лечения вышеуказанных состояний. Для упомянутого выше терапевтического применения вводимая доза может быть различной в зависимости от применяемого соединения, способа введения, требуемого лечения и нарушения.

Дневная дозировка вводимого соединения согласно настоящему изобретению может находиться в диапазоне от примерно 0,05 до примерно 100 мг/кг.

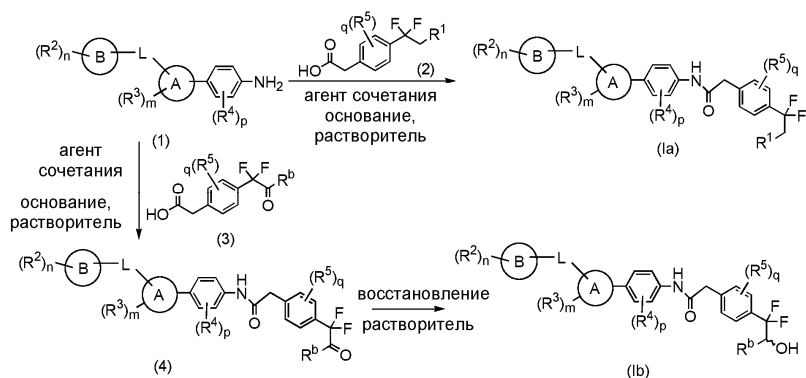
#### Общие способы получения

Соединения, описанные в настоящем изобретении, включая соединения общей формулы (Ia), (Ib) и (II), промежуточные соединения и конкретные соединения, приведенные в примерах, получали способами синтеза, такими как изображено на схемах 1-14. Кроме того, следует понимать, что если на следующих схемах указаны конкретные кислоты, основания, реагенты, агенты сочетания, растворители и т.д., то можно применять и другие подходящие кислоты, основания, реагенты, агенты сочетания, растворители и т.д., которые включены в объем настоящего изобретения. Модификации реакционных условий, например, температуры, продолжительности взаимодействия или их комбинации, рассматривают как часть настоящего изобретения. Соединения, полученные с применением общих реакционных последовательностей, могут иметь недостаточную чистоту. Указанные соединения можно очищать при помощи любых способов очистки органических соединений, известных специалистам в данной области техники, например, путем кристаллизации или хроматографии на колонке с силикагелем или оксидом алюминия с применением различных растворителей с подходящими отношениями. Все возможные геометрические изомеры и стереоизомеры рассматривают в рамках объема настоящего изобретения.

Исходные вещества, применяемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными или были получены способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, описанными в настоящем изобретении. В целом, промежуточные соединения и соединения согласно настоящему изобретению можно получать в соответствии с последующими реакционными схемами. В некоторых случаях конечный продукт можно дополнительно модифицировать, например, путем изменения заместителей. Указанные изменения могут включать, но не ограничиваются ими, восстановление, окисление, алкилирование, ацилирование, гидролиз и отщепление защитных групп и т.д. способами, известными в области органического синтеза.

Общий подход для получения соединений формулы (Ia) и (Ib) (где кольцо A и кольцо B, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>b</sup>, 'n', 'm', 'p' и 'q' такие, как определено в общем описании) изображен на схеме синтеза 1.

Схема синтеза 1



Сочетание аминного соединения формулы (1) с карбоновой кислотой формулы (2) в присутствии подходящего(их) агента(ов) сочетания и основания приводит к получению соединения формулы (Ia). Подходящий(е) агент(ы) сочетания, применяемый(е) в реакции, может(могут) представлять собой 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI), ангидрид пропилфосфоновой кислоты (T<sub>3</sub>P), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC) или гексафторфосфат 3-оксида 1-[бис(диметиламино)метилена]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния (HATU). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой Et<sub>3</sub>N, DIPEA, пиридин или DMAP. Реакцию сочетания можно проводить в подходящем растворителе или в смеси растворителей. Подходящий растворитель может быть выбран из CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, ДМФ и ТГФ или их комбинации. В качестве альтернативы сочетание аминного соединения формулы (1) с карбоновой кислотой формулы (3) в присутствии подходящего(их) агента(ов) сочетания и подходящего основания приводит к получению амида соединения формулы (4). Восстановление кетонной группы в соединении формулы (4) с применением подходящего восстановителя в подходящем рас-

творителе приводит к получению соответствующего рацемата гидроксилсодержащего соединения формулы (Ib). Подходящий восстановитель, применяемый в реакции, может представлять собой боргидрид натрия, и подходящий растворитель может представлять собой метанол или ТГФ или их комбинацию.

Общий подход для получения соединений общей формулы (II) (где кольцо A, кольцо B, L, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, 'n', 'm', 'q' и 'p' такие, как определено в общем описании, и R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил) изображен на схеме синтеза 2.

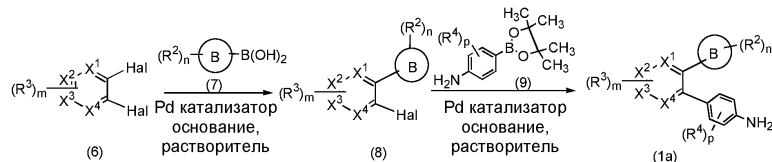
Схема синтеза 2



Сочетание аминного соединения формулы (1) с карбоновой кислотой формулы (5) в присутствии подходящего(их) агента(ов) сочетания и основания приводит к получению соединения формулы (II). Подходящий агент сочетания, применяемый в реакции, может представлять собой ангидрид пропилфосфоновой кислоты (T<sub>3</sub>P) или HATU. Подходящее применяемое основание может представлять DIPEA, пиридин или DMAP. Реакцию сочетания можно проводить в подходящем растворителе или в смеси растворителей. Подходящий растворитель может быть выбран из CHCl<sub>3</sub>, ДМФ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и ТГФ или их комбинации.

Общий подход для получения соединения формулы (1a) (где кольцо B, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 'm', 'n' и 'p' такие, как определено в общем описании, и любой-ые) один или два из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляет(ют) собой N, и другие представляют собой CH) изображен на схеме синтеза 3.

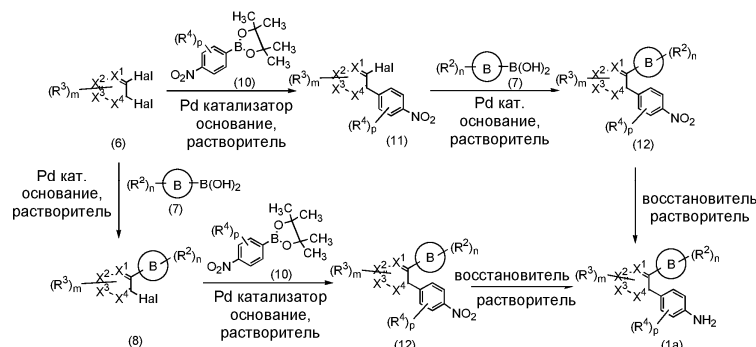
Схема синтеза 3



Взаимодействие подходящего замещенного дигалогенсодержащего соединения формулы (6) (где Hal представляет собой галоген) с замещенной бороновой кислотой формулы (7) с применением палладиевого катализатора в присутствии подходящего основания в подходящем растворителе приводит к получению соединения формулы (8). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой карбонат натрия, карбонат калия или карбонат цезия. Подходящий растворитель, применяемый в реакции, может быть независимо выбран из ТГФ, ДМСО, воды и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> или их комбинации. Взаимодействие соединения формулы (8) с подходящим замещенным сложным пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты формулы (9) с применением палладиевого катализатора в присутствии подходящего основания приводит к получению замещенного анилинового соединения формулы (1a). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DIPEA, пиридин или DMAP. Взаимодействие можно проводить в подходящем растворителе или в смеси растворителей. Подходящий растворитель может быть выбран из 1,4-диоксана, ДМСО, воды, ДМФ и ТГФ или их комбинации.

Другой подход для получения соединения формулы (1a) (где кольцо B, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 'm', 'n' и 'p' такие, как определено в общем описании, и любой(ые) один или два из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> представляет(ют) собой N, и другие представляют собой CH) изображен на схеме синтеза 4.

Схема синтеза 4

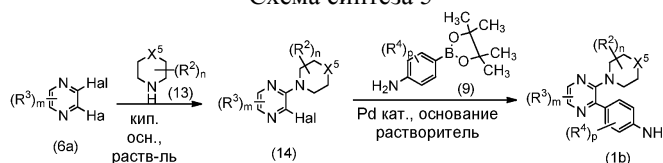


Взаимодействие подходящего замещенного дигалогенсодержащего соединения формулы (6) (где Hal представляет собой галоген) с подходящим замещенным сложным пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты формулы (10) с применением палладиевого катализатора в присутствии подходящего основания в подходящем растворителе приводит к получению соединения формулы (11). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой карбонат натрия, карбонат

калия или карбонат цезия. Растворитель может быть выбран из ДМСО, ДМФ, воды или их смеси. Взаимодействие нитросодержащего соединения формулы (11) с замещенной бороновой кислотой формулы (7) с применением палладиевого катализатора в присутствии подходящего основания в подходящем растворителе приводит к получению соединения формулы (12). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой карбонат натрия. Подходящий растворитель может быть выбран из ДМСО, воды, ДМФ и ТГФ или их комбинации. В качестве альтернативы взаимодействие замещенного дигалогенсодержащего соединения формулы (6) с замещенной бороновой кислотой формулы (7) с применением палладиевого катализатора в присутствии подходящего основания в подходящем растворителе приводит к получению соединения общей формулы (8), из которого при взаимодействии со сложным пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты формулы (10) с применением палладиевого катализатора в присутствии подходящего основания в подходящем растворителе образуется соединение формулы (12) в тех же реакционных условиях, что указаны выше. Восстановление нитрогруппы в соединении формулы (12) с применением порошка железа в присутствии водной уксусной кислоты или хлорида аммония приводит к получению соответствующего аминного соединения формулы (1a). Растворитель, применяемый в реакции, может быть выбран из этанола, воды, ДМФ, ДМСО или их смеси.

Общий подход для получения соединения формулы (1b) (где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , 'm', 'n' и 'p' такие, как определено в общем описании, и  $X^5$  представляет собой C, N или O) изображен на схеме синтеза 5.

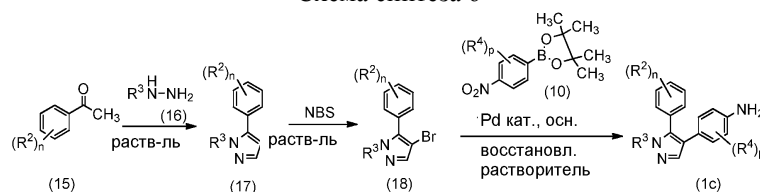
Схема синтеза 5



Взаимодействие подходящего замещенного дигалогенсодержащего соединения формулы (6a) (где Hal представляет собой галоген) с гетероалициклическим соединением формулы (13) в присутствии основания в подходящем растворителе приводит к получению соединения формулы (14). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой карбонат калия, карбонат натрия или фторид цезия. Взаимодействие можно проводить в подходящем растворителе или в смеси растворителей. Подходящий растворитель может быть выбран из  $CH_2Cl_2$ ,  $CHCl_3$ , ДМФ и ТГФ или их комбинации. Из соединения формулы (14) при взаимодействии с подходящим замещенным сложным пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты формулы (9) с применением палладиевого катализатора в присутствии подходящего основания образуется анилиновое соединение формулы (1b). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой карбонат калия, карбонат натрия, триэтиламин или DIPEA. Взаимодействие можно проводить в подходящем растворителе или в смеси растворителей. Подходящий растворитель может быть выбран из  $CH_2Cl_2$ ,  $CHCl_3$ , ДМФ, ацетонитрила или ТГФ или их комбинации.

Общий подход для получения соединения формулы (1c) (где  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , 'n' и 'p' такие, как определено в общем описании) изображен на схеме синтеза 6.

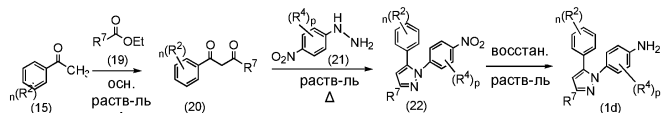
Схема синтеза 6



Конденсация подходящего замещенного ацетофенонового соединения формулы (15) с производным гидразина (16) в подходящем растворителе приводит к получению связанного с пиразолом замещенного фенилового соединения формулы (17). Взаимодействие можно проводить в подходящем растворителе или в смеси растворителей. Подходящий растворитель может быть выбран из этанола,  $CH_2Cl_2$ ,  $CHCl_3$ , ДМФ и ТГФ или их комбинации. Селективное бромирование соединения формулы (17) с применением N-бромсукцинимидом (NBS) в подходящем растворителе, таком как ДМФ или ТГФ, приводит к получению соединения формулы (18). Взаимодействие соединения формулы (18) с подходящим замещенным сложным пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты формулы (10) в присутствии подходящего основания и растворителя и последующее восстановление нитрогруппы с применением порошка железа в присутствии водной уксусной кислоты или хлорида аммония приводят к получению соответствующего аминного соединения формулы (1c). Подходящее основание, применяемое в реакции сочетания, может представлять собой  $Na_2CO_3$ ,  $Et_3N$ , DIPEA, пиридин или DMAP. Подходящий растворитель может быть выбран из этанола, ДМСО, воды,  $CH_2Cl_2$ , ДМФ и ТГФ или их комбинации.

Общий подход для получения соединения формулы (1d) (где  $R^2$ ,  $R^4$ , 'n' и 'p' такие, как определено в общем описании, и  $R^7$  представляет собой  $C_{1-8}$ алкил или галоген- $C_{1-8}$ алкил) изображен на схеме синтеза 7.

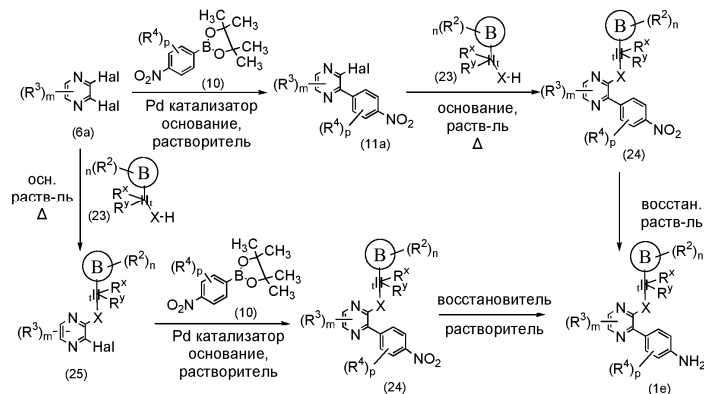
## Схема синтеза 7



Взаимодействие подходящего замещенного ацетофенонового соединения формулы (15) со сложным этиловым эфиром формулы (19) в присутствии основания в подходящем растворителе приводит к получению соединения формулы (20). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой гидрид натрия, метоксид натрия (25% в метаноле), DIPEA или пиридин. Подходящий растворитель может быть выбран из метил-трет-бутилового эфира,  $\text{CHCl}_3$ , ДМФ и ТГФ или их комбинации. Взаимодействие соединения формулы (20) с подходящим замещенным фенилгидразиновым соединением формулы (21) в подходящем растворителе приводит к получению связанного с пиразолом замещенного фенилового соединения формулы (22). Подходящий растворитель может быть выбран из этанола, 2,2,2-трифторэтанол, ДМФ и ТГФ или их комбинации. Восстановление нитрогруппы в соединении формулы (22) с применением порошка железа в присутствии водной уксусной кислоты или хлорида аммония приводит к получению соответствующего аминного соединения формулы (1d). Взаимодействие можно проводить в подходящем растворителе, выбранном из этанола, воды,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , ДМФ и ТГФ или их комбинации.

Подход для получения соединения формулы (1e) (где  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^x$ ,  $\text{R}^y$ , X, 'm', 'n', 'p' и 't' такие, как определено в общем описании) изображен на схеме синтеза 8.

## Схема синтеза 8

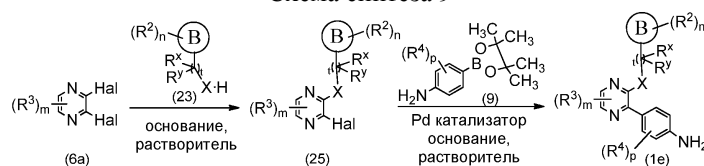


Взаимодействие подходящего замещенного дигалогенсодержащего соединения формулы (6a) (где Hal представляет собой галоген) с подходящим замещенным сложным пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты формулы (10) с применением палладиевого катализатора в присутствии подходящего основания в подходящем растворителе приводит к получению соединения формулы (11a). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой карбонат натрия, карбонат калия или карбонат цезия. Растворитель может быть выбран из ДМСО, ДМФ, воды или их смеси. Замещение галогенида в соединении формулы (11a) на соединение формулы (23) с применением подходящего основания в растворителе приводит к получению соединения формулы (24). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия или фторид цезия. Подходящий растворитель может быть выбран из ДМСО, воды, ДМФ и ТГФ или их комбинации. В качестве альтернативы реакция замещения подходящего замещенного дигалогенпиразинового соединения формулы (6a) с соединением формулы (23) с применением подходящего основания в растворителе приводит к получению соединения формулы (25), из которого путем взаимодействия с соответствующим замещенным сложным пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты формулы (10) с применением палладиевого катализатора в присутствии подходящего основания в подходящем растворителе образуется соединение формулы (24) в тех же реакционных условиях, что описаны выше. Восстановление нитрогруппы в соединении формулы (24) с применением порошка железа в присутствии водной уксусной кислоты или хлорида аммония приводит к получению соответствующего аминного соединения формулы (1e).

Растворитель, применяемый в реакции, может быть выбран из этанола, воды, ДМФ, ДМСО или их смеси.

Другой подход для получения соединения формулы (1e) (где  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^x$ ,  $\text{R}^y$ , X, 'm', 'n', 'p' и 't' такие, как определено в общем описании) изображен на схеме синтеза 9.

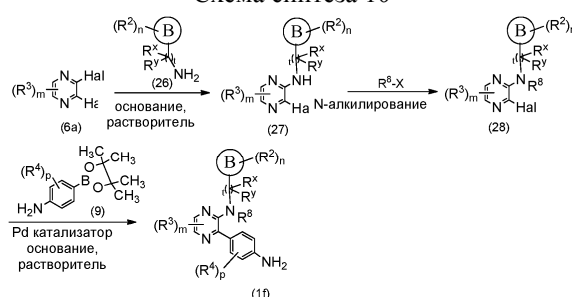
## Схема синтеза 9



Реакция замещения подходящего замещенного дигалогенсодержащего соединения формулы (6a) (где Hal представляет собой галоген) с соединением формулы (23) с применением подходящего основания и растворителя приводит к получению соединения формулы (25). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия или фторид цезия. Подходящий растворитель может быть выбран из ДМСО, воды, ДМФ и ТГФ или их комбинации. Взаимодействие соединения формулы (25) с подходящим замещенным сложным пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты формулы (9) с применением палладиевого катализатора в присутствии основания и подходящего растворителя приводит к получению анилинового соединения формулы (1e). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  или карбонат цезия. Взаимодействие можно проводить в растворителе, выбранном из 1,4-диоксана, ДМСО, воды, ДМФ и ТГФ или их комбинации.

Подход для получения соединения формулы (1f) (где  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^x$ ,  $\text{R}^y$ , X, 'm', 'n', 'p' и 't' такие, как определено в общем описании, и  $\text{R}^8$  представляет собой  $\text{C}_{1-8}$  алкил) изображен на схеме синтеза 10.

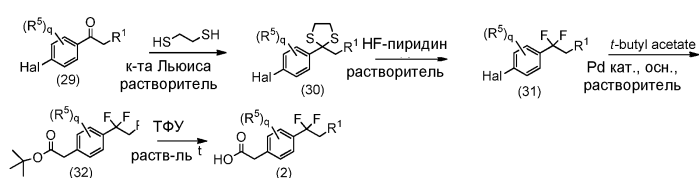
## Схема синтеза 10



Реакция замещения подходящего замещенного дигалогенсодержащего соединения формулы (6a) (где Hal представляет собой галоген) с соединением формулы (26) с применением подходящего основания и растворителя приводит к получению соединения формулы (27). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия или фторид цезия. Подходящий растворитель может быть выбран из ДМСО, воды, ДМФ и ТГФ или их комбинации. N-алкилирование аминного производного формулы (27) с соответствующим алкилгалогенидом ( $\text{R}^8\text{-X}$ ) в присутствии подходящего основания, такого как гидрид натрия, и растворителя, такого как ТГФ, ДМФ или 1,4-диоксан, приводит к получению соединения формулы (28). Реакция сочетания соединения формулы (28) с подходящим замещенным сложным пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты формулы (9) с применением палладиевого катализатора в присутствии основания и подходящего растворителя приводит к получению анилинового соединения формулы (1f). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  или карбонат цезия. Взаимодействие можно проводить в растворителе, выбранном из 1,4-диоксана, ДМСО, воды, ДМФ и ТГФ или их комбинации.

Общий подход для получения соединения формулы (2) (где  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^5$  и 'q' такие, как определено в общем описании) изображен на схеме синтеза 11.

## Схема синтеза 11

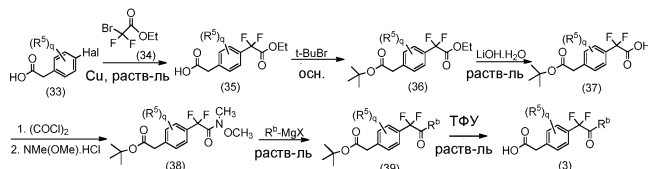


Взаимодействие подходящего замещенного фенилкетонного соединения формулы (29) (где Hal представляет собой галоген) с этан-1,2-дитиолом в присутствии подходящей кислоты Льюиса в подходящем растворителе приводит к получению тиацеталевого соединения формулы (30). Подходящая кислота Льюиса, применяемая в реакции, может представлять собой диэтилэфират трифторида бора, и подходящий растворитель может быть выбран из  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , ДМФ и ТГФ. Из соединения формулы (30) при взаимодействии с комплексом HF-пиридин в присутствии N-йодсукцинимид в подходящем растворителе образуется дифторсодержащее соединение формулы (31). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой пиридин. Замещение галогеновой группы в соединении формулы (31) трет-бутилацетатом в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания в подходящем растворителе приводит к получению сложноэфирного соединения формулы (32). Подходящее осно-

вание может представлять собой дициклогексилламин лития, и подходящий растворитель может представлять собой толуол. Из соединения формулы (32) при удалении защитных групп с применением трифторуксусной кислоты в подходящем растворителе образуется соединение формулы (2). Подходящий растворитель может быть выбран из  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , ДМФ и ТГФ.

Общий подход для получения соединения формулы (3) (где  $\text{R}^b$ ,  $\text{R}^5$  и 'q' такие, как определено в общем описании) изображен на схеме синтеза 12.

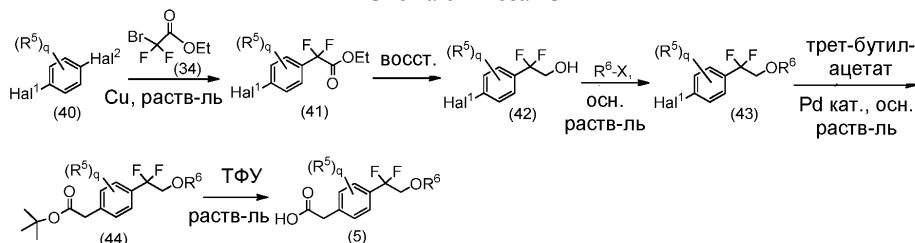
#### Схема синтеза 12



Конденсация подходящей замещенной фенилуксусной кислоты формулы (33) (где Hal представляет собой галоген) с этилбром(дифтор)ацетатом (34) в присутствии порошка меди в подходящем растворителе приводит к получению дифторсодержащего сложноэфирного соединения формулы (35). Подходящий растворитель, применяемый в указанной реакции, может представлять собой ДМСО или ДМФ. Введение защитных групп в карбоновую кислоту (35) с применением трет-бутилбромида в присутствии карбоната серебра в качестве основания и с применением подходящего растворителя приводит к получению соединения формулы (36). Подходящий растворитель может представлять собой  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ТГФ или их смесь. Селективный гидролиз группы сложного этилового эфира в соединении формулы (36) с применением моногидрата гидроксида лития в подходящем растворителе приводит к получению кислотного соединения формулы (37). Подходящий растворитель может представлять собой ТГФ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , воду или их смесь. Взаимодействие соединения (37) с хлорангидридом щавелевой кислоты приводит к получению соответствующего хлорангидрида, из которого при взаимодействии с гидрохлоридом N,O-диметилгидроксиламина в присутствии основания в подходящем растворителе образуется амид Вайнреба формулы (38). Подходящий растворитель может представлять собой  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или ТГФ. Взаимодействие по реакции Гриньяра соединения формулы (38) с подходящим галогенидом алкилмагния формулы  $\text{R}^b\text{MgX}$  в подходящем растворителе, таком как ТГФ, приводит к получению дифторкетонного соединения формулы (39). Гидролиз сложноэфирной группы в соединении (39) с применением трифторуксусной кислоты в подходящем растворителе приводит к получению кислоты формулы (3). Подходящий растворитель может быть выбран из  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , ДМФ и ТГФ или их комбинации.

Общий подход для получения соединения формулы (5) (где  $\text{R}^5$  и 'q' такие, как определено в общем описании, и  $\text{R}^6$  представляет собой  $\text{C}_{1-8}$ алкил) изображен на схеме синтеза 13.

#### Схема синтеза 13

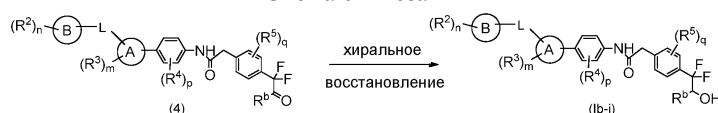


Взаимодействие подходящего замещенного дигалогенсодержащего соединения формулы (40) (где  $\text{Hal}^1$  и  $\text{Hal}^2$  представляют собой галоген) с этилбром(дифтор)ацетатом формулы (34) в присутствии порошка меди в подходящем растворителе приводит к получению дифторсодержащего сложноэфирного соединения формулы (41). Подходящий растворитель, применяемый в указанной реакции, может представлять собой ДМСО или ДМФ. Из соединения формулы (41) при восстановлении с применением подходящего восстановителя в подходящем растворителе образуется гидроксилсодержащее соединение формулы (42). Подходящий применяемый растворитель может представлять собой этанол или метанол, и подходящий восстановитель может представлять собой боргидрид натрия. Взаимодействие соединения формулы (42) с алкилирующим соединением формулы ( $\text{R}^6\text{-X}$ ) (где X представляет собой галоген) с применением подходящего основания в подходящем растворителе приводит к получению соединения формулы (43). Подходящее основание может представлять собой гидрид натрия, и растворитель может быть выбран из  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , ДМФ и ТГФ или их комбинации. Замещение галогенида в соединении формулы (43) трет-бутилацетатом в присутствии палладиевого катализатора, основания в подходящем растворителе приводит к получению соединения формулы (44). Подходящее основание, применяемое в реакции, может представлять собой  $\text{Et}_3\text{N}$ , DIPEA, пиридин или DMAP. Удаление защитных групп в соединении (44) с применением трифторуксусной кислоты приводит к получению карбоновой кислоты формулы (5). Взаимодействие можно проводить в подходящем растворителе или в смеси растворителей. Подходящий растворитель может быть выбран из  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , ДМФ и ТГФ или их комбинации.

Общий подход для получения соединений формулы (Ib-i) (где кольцо A, кольцо B, L,  $\text{R}^b$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,

$R^5$ , 'n', 'm', 'p' и 'q' такие, как определено в общем описании) изображен на схеме синтеза 14.

Схема синтеза 14



Восстановление кетонной группы в соединении формулы (4) с применением подходящего хирального восстановителя в подходящем растворителе приводит к получению одного из изомеров гидроксилсодержащего соединения формулы (Ib-i) в качестве основного продукта. Подходящий хиральный восстановитель может быть выбран из (R или S)-2-метил-CBS-оксазаборолитина в присутствии диметилсульфида борана, гидрирования с применением дигалогенида BINAP-Ru,  $H_2$ /комплекс рутений-(дифосфан) $_2$ (диамин) $_2$  и т.д. Подходящий растворитель может представлять собой ТГФ, ДХМ или ДМФ. Полученный изомер можно дополнительно очищать согласно различным способам очистки, известным в данной области техники.

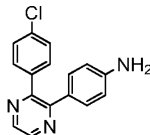
### Экспериментальная часть

Если не указано иное, обработка продукта включает распределение реакционной смеси между органической и водной фазой, как указано в скобках, разделение слоев и сушку органического слоя над сульфатом натрия, фильтрование и выпаривание растворителя. Очистка, если не указано иное, включает очистку способами хроматографии на силикагеле, обычно с применением смеси этилацетат/петролейный эфир подходящей полярности в качестве подвижной фазы. Использование других систем элюентов указано в скобках.

Сокращения, символы и термины, используемые в примерах и исследованиях, имеют следующие значения: ДХМ: дихлорметан; ДМСО- $d_6$ : гексадеутеродиметилсульфоксид; ДМСО: диметилсульфоксид;  $^1H$  ЯМР: протонный ядерный магнитный резонанс; ДМФ: N,N-диметилформамид; EDCI·HCl: гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида; НОВТ: 1-гидроксibenзотриазол; NaOH: гидроксид натрия; KOH: гидроксид калия; LiOH: гидроксид лития; DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин; ТГФ: тетрагидрофуран; HCl: хлороводородная кислота;  $Na_2SO_4$ : сульфат натрия;  $NaHCO_3$ : бикарбонат натрия; J: константа спин-спинового взаимодействия в Гц; ч: час(ы); мин: минуты; КТ или к.т.: комнатная температура (22-26°C); о: орто-; м-: мета-; п-: пара; ХИАД-МС: масс-спектрометрия с химической ионизацией при атмосферном давлении; МГц: мегагерц; водн.: водный.

### Промежуточные соединения

Промежуточное соединение 1. 4-[3-(4-Хлорфенил)пиразин-2-ил]анилин



Стадия 1: 2-хлор-3-(4-хлорфенил)пиразин



В раствор 2,3-дихлорпиразина (500 мг, 3,35 ммоль), 4-хлорфенилбороновой кислоты (472 мг, 3,02 ммоль) и моногидрата карбоната натрия (1,2 г, 10,05 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) при перемешивании добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (122 мг, 0,16 ммоль) при КТ. Реакционную смесь трижды дегазировали и продували азотом перед нагреванием при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до КТ и разбавляли этилацетатом (30 мл). Органический раствор промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл). Удаляли растворитель при пониженном давлении и очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 320 мг целевого продукта;

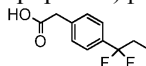
$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,47 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,76 (d, J=7,2 Гц, 2H), 8,35 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,58 (d, J=1,8 Гц, 1H).

Стадия 2: 4-[3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил]анилин

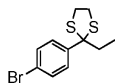
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (310 мг, 1,38 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (302 мг, 1,38 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (513 мг, 4,14 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (50 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 2:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 270 мг продукта;

$^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  5,42 (s, 2H), 6,46 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,09 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,38-7,47 (m, 4H), 8,51 (s, 1H), 8,57 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 282 (M+H) $^+$ .

## Промежуточное соединение 2. [4-(1,1-Дифторпропил)фенил]уксусная кислота



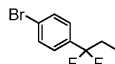
## Стадия 1: 2-(4-бромфенил)-2-этил-1,3-дитиолан



В раствор 4-бромпропиофенона (2,01 г, 9,43 ммоль) в безводном дихлорметане (20 мл) при перемешивании добавляли диэтилэфират трифторида бора (0,49 мл, 4,71 ммоль) и этан-1,2-дитиол (1,57 мл, 18,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл), промывали 10% раствором гидроксида натрия (10 мл), водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,21 г титльного продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,89 (t,  $J=7,5$  Гц, 3H), 2,33 (q,  $J=7,5$  Гц, 2H), 3,19-3,32 (m, 2H), 3,34-3,41 (m, 2H), 7,41 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,56 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 288 ( $\text{M}^+$ ).

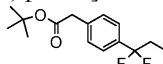
## Стадия 2: 1-бром-4-(1,1-дифторпропил)бензол



В раствор N-йодсукцинимид (704 мг, 3,13 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) при  $-20^\circ\text{C}$  при перемешивании добавляли фтороводород в пиридине (70% (мас./мас.), 520 мкл, 20,88 ммоль) и перемешивали раствор при указанной температуре в течение 2 мин. В реакционную смесь добавляли раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (302 мг, 1,04 ммоль), в дихлорметане (5,0 мл). Полученную смесь перемешивали при  $-20^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Смесь разбавляли н-гексаном (5,0 мл), фильтровали через основной оксид алюминия и промывали н-гексаном (30 мл). Концентрировали фильтрат и разбавляли остаток этилацетатом (50 мл). Объединенные фильтраты промывали 10% тиосульфатом натрия (20 мл), 2% перманганатом калия (20 мл), водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 203 мг титльного продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,97 (t,  $J=7,5$  Гц, 3H), 2,02-2,21 (m, 2H), 7,33 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,56 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 231 ( $\text{M-H}^-$ ).

## Стадия 3: трет-бутил-[4-(1,1-дифторпропил)фенил]ацетат



В раствор дициклогексиламина (2,04 мл, 10,25 ммоль) в безводном толуоле (20 мл) при перемешивании при  $0^\circ\text{C}$  добавляли н-бутиллитий (1,6 М, 6,41 мл, 10,26 ммоль). Через 5 мин в смесь добавляли трет-бутилацетат (1,15 мл, 8,55 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин при  $0^\circ\text{C}$ . В отдельной колбе смешивали тетрафторборат три-трет-бутилфосфония (248 мг, 0,85 ммоль) и бис(дибензилиденацетон)палладий(0) (245 мг, 0,42 ммоль) и колбу трижды вакуумировали и заполняли азотом. Твердую смесь помещали в толуол (10 мл) и в полученную суспензию добавляли промежуточное соединение, полученное на стадии 2 (2,01 г, 8,55 ммоль), затем первую смесь. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл), фильтровали через подложку с целитом и промывали диэтиловым эфиром (30 мл). Концентрировали фильтрат и очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,43 г целевого продукта;

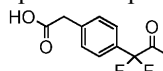
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,98 (t,  $J=7,5$  Гц, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,04-2,22 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 7,31 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,41 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H).

## Стадия 4: [4-(1,1-дифторпропил)фенил]уксусная кислота

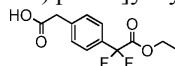
В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 3 (1,42 г, 5,25 ммоль), в дихлорметане (20 мл) при перемешивании при  $0^\circ\text{C}$  добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл) и перемешивали смесь в течение 1 ч при КТ. Выпаривали растворитель из реакционной смеси и очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 491 мг целевого продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,90 (t,  $J=6,0$  Гц, 3H), 2,11-2,28 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 7,33 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,42 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 12,42 (шир.s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 213 ( $\text{M-H}^-$ ).

## Промежуточное соединение 3. 4-(1,1-Дифтор-2-оксопропил)фенил]уксусная кислота



## Стадия 1: [4-(2-этокси-1,1-дифтор-2-оксоэтил)фенил]уксусная кислота

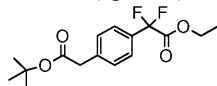


В перемешиваемую суспензию 4-йодфенилуксусной кислоты (203 мг, 0,76 ммоль) и порошка меди (193 мг, 3,05 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) в герметичной пробирке добавляли этил-бромдифторацетат (196

мг, 1,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Смесь охлаждали до КТ, гасили водным хлоридом аммония (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл ×2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 171 мг титльного продукта;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,22 (t, J=6,0 Гц, 3H), 3,67 (s, 2H), 4,31 (q, J=7,2 Гц, 2H), 7,44 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,53 (d, J=8,1 Гц, 2H), 12,45 (s, 1H).

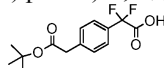
Стадия 2: этил-2-(4-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)фенил)-2,2-дифторацетат



В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (3,3 г, 12,77 ммоль), в смеси дихлорметана и ТГФ (2:1, 90 мл) при перемешивании добавляли молекулярные сита (4 Å, 3,3 г) и карбонат серебра (10,6 г, 38,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, охлаждали до 0°C. В реакционную смесь по каплям добавляли трет-бутилбромид (7,3 мл, 63,89 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Фильтровали смесь через подложку с целитом и промывали дихлорметаном (100 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии с получением 1,82 г продукта;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,19 (t, J=6,9 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H), 3,64 (s, 2H), 4,28 (q, J=7,2 Гц, 2H), 7,41 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,52 (d, J=7,8 Гц, 2H).

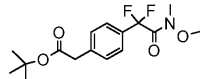
Стадия 3: 2-(4-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)фенил)-2,2-дифторуксусная кислота



В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (915 мг, 2,91 ммоль), в смеси ТГФ, метанола и воды (3:2:1, 30 мл) при 0°C при перемешивании добавляли моногидрат гидроксида лития (366 мг, 8,73 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1 ч при КТ. Реакционную смесь подкисляли 1 н. HCl до pH 2-3 и экстрагировали этилацетатом (50 мл ×2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 839 мг целевого продукта;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,40 (s, 9H), 3,64 (s, 2H), 7,40 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,52 (d, J=8,1 Гц, 2H).

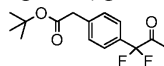
Стадия 4: трет-бутил-(4-{1,1-дифтор-2-[метокси(метил)амино]-2-оксоэтил}фенил)ацетат



В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 3 (833 мг, 2,90 ммоль), в дихлорметане (15 мл) при перемешивании при 0°C добавляли хлорангидрид щавелевой кислоты (2,2 мл, 4,36 ммоль) и каталитическое количество ДМФ. Реакционную смесь оставляли постепенно нагреваться до КТ и перемешивали в течение 3 ч. Концентрировали реакционную смесь в инертной атмосфере с получением остатка, который разбавляли дихлорметаном (15 мл) и охлаждали до 0°C. После этого добавляли гидроксид N,O-диметилгидроксиламина (425 мг, 4,36 ммоль), затем триэтиламин (1,6 мл, 11,63 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи при КТ. Смесь разбавляли дихлорметаном (15 мл), промывали насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Концентрировали органический слой и очищали полученный неочищенный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 581 мг титльного продукта;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (s, 9H), 3,21 (s, 2H), 3,56 (s, 5H), 7,34 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,50 (d, J=7,8 Гц, 2H).

Стадия 5: трет-бутил-[4-(1,1-дифтор-2-оксопропил)фенил]ацетат



В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 4 (572 мг, 1,73 ммоль), в ТГФ (15 мл) при перемешивании при 0°C добавляли бромид метилмагния (1,15 мл, 3,47 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 ч. Реакцию гасили водным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (50 мл ×2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 369 мг продукта;

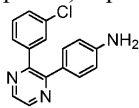
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 7,36 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,50 (d, J=7,8 Гц, 2H), ХИАД-МС (m/z) 285 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 6: 4-(1,1-дифтор-2-оксопропил)фенил]уксусная кислота

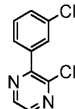
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 5 (501 мг, 1,76 ммоль), с трифторуксусной кислотой (10 мл) в дихлорметане (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 2, получали 379 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,36 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 7,43 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,52 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 12,22 (шир.s, 1H).

Промежуточное соединение 4. 4-[3-(3-Хлорфенил)пиразин-2-ил]анилин



Стадия 1: 2-хлор-3-(3-хлорфенил)пиразин



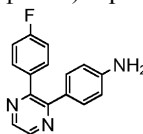
Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (500 мг, 3,35 ммоль) с 3-хлорфенилбороновой кислотой (472 мг, 3,02 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (1,2 г, 10,05 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) (122 мг, 0,16 ммоль) в смеси ДМСО и воды (15 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 350 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41-7,50 (m, 2H), 7,71 (d,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,38 (d,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,60 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H).

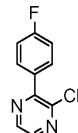
Стадия 2: 4-[3-(3-хлорфенил)пиразин-2-ил]анилин

Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (250 мг, 1,11 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (243 мг, 1,11 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (412 мг, 3,33 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (36 мг, 0,05 ммоль) в смеси ДМСО (15 мл) и воды (5,0 мл) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 273 мг продукта. Продукт использовали далее без определения характеристик.

Промежуточное соединение. 5 4-[3-(4-Фторфенил)пиразин-2-ил]анилин



Стадия 1: 2-хлор-3-(4-фторфенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (3,0 г, 20,13 ммоль) с 4-фторфенилбороновой кислотой (2,68 г, 19,13 ммоль) с применением 2 М раствора карбоната натрия (30 мл, 60,40 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) (1,16 г, 1,00 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) при 90°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 1,74 г продукта;

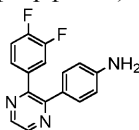
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,37 (t,  $J=9,3$  Гц, 2H), 7,83 (t,  $J=8,1$  Гц, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,76 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 209 ( $M+H$ ) $^+$ .

Стадия 2: 4-[3-(4-фторфенил)пиразин-2-ил]анилин

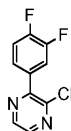
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (503 мг, 2,39 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (787 мг, 3,59 ммоль) в присутствии бис(дибензилиден)-ацетонпалладия (0) (276 мг, 0,23 ммоль) с применением 2 М раствора карбоната натрия (2,9 мл, 5,99 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (15 мл, 2:1) при 80°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 321 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,38 (s, 2H), 6,44 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 7,06 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,17 (t,  $J=9,0$  Гц, 2H), 7,44 (t,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,46-7,61 (m, 2H).

Промежуточное соединение 6. 4-[3-(3,4-Дифторфенил)пиразин-2-ил]анилин



## Стадия 1: 2-Хлор-3-(3,4-дифторфенил)пиазин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиазина (500 мг, 3,35 ммоль) с 3,4-дифторфенилбороновой кислотой (477 мг, 3,02 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (1,2 г, 10,05 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (122 мг, 0,16 ммоль) в смеси ДМСО и воды (15 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 347 мг продукта;

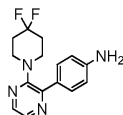
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,23-7,34 (m, 1H), 7,59-7,72 (m, 2H), 8,37 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,58 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H).

## Стадия 2: 4-[3-(3,4-дифторфенил)пиазин-2-ил]анилин

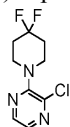
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (250 мг, 1,10 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (290 мг, 1,10 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (409 мг, 3,33 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (40 мг, 0,05 ммоль) в смеси ДМСО и воды (15 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 256 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,44 (s, 2H), 6,48 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,09 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,60 (s, 1H).

## Промежуточное соединение 7. 4-[3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиазин-2-ил]анилин



## Стадия 1: 2-хлор-3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиазин



В раствор 2,3-дихлорпиазина (973 мг, 6,53 ммоль) в ДМФ (10 мл) при перемешивании добавляли гидрохлорид 4,4-дифторпиперидина (1,03 г, 6,53 ммоль) и карбонат калия (2,7 г, 19,59 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 16 ч при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,12 г титульного продукта;

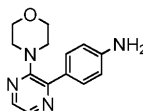
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,08-2,21 (m, 4H), 3,58 (q,  $J=6,6$  Гц, 4H), 7,92 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,12 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H).

## Стадия 2: 4-[3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиазин-2-ил]анилин

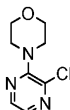
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (500 мг, 2,14 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (703 мг, 3,21 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (796 мг, 6,42 ммоль) в присутствии тетра-кис(трифенилфосфин)-палладия (0) (247 мг, 0,21 ммоль) в смеси 1,4-диоксана и воды (10 мл, 2:1) при 80°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 316 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,90-2,12 (m, 4H), 3,18-3,26 (m, 4H), 5,46 (s, 2H), 6,62 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,68 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 8,02 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,13 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H).

## Промежуточное соединение 8. 4-[3-(Морфолин-4-ил)пиазин-2-ил]анилин



## Стадия 1: 4-(3-хлорпиазин-2-ил)морфолин



Смесь 2,3-дихлорпиазина (1,2 г, 8,05 ммоль) и морфолина (700 мг, 8,05 ммоль) в этаноле (10 мл) кипятили при температуре обратной конденсации в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водой (30 мл), затем солевым раствором (40 мл). Органический слой

сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1,57 г целевого продукта;

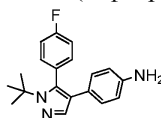
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,46 (t,  $J=6,9$  Гц, 4H), 3,86 (t,  $J=6,9$  Гц, 4H), 7,91 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,12 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H).

Стадия 2: 4-[3-(морфолин-4-ил)пиразин-2-ил]анилин

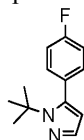
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (500 мг, 2,36 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (518 мг, 2,36 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (879 мг, 7,09 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (86 мг, 0,11 ммоль) в смеси ДМСО и воды (15 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 150 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,05 (t,  $J=4,8$  Гц, 4H), 3,63 (t,  $J=4,8$  Гц, 4H), 5,45 (s, 2H), 6,62 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,68 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,02 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,11 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H).

Промежуточное соединение 9. 4-[1-трет-Бутил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]анилин



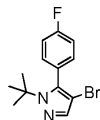
Стадия 1: 1-трет-бутил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол



Смесь 4-фторацетофенона (2,01 г, 14,47 ммоль) и диметилацеталя N,N'-диметилформамида (2,07 г, 17,4 ммоль) в ДМФ (20 мл) нагревали при 80°C в течение 1,5 ч. Концентрировали смесь при пониженном давлении. К остатку добавляли этанол (20 мл) и гидрохлорид трет-бутилгидразина (5,41 г, 43,61 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 5 ч, после чего охлаждали до КТ и выливали в воду (70 мл). Отфильтровывали осажденное твердое вещество, промывали водой (20 мл) и сушили в вакууме с получением 841 мг целевого продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,46 (s, 9H), 6,14 (s, 1H), 7,08 (t,  $J=8,4$ , 2H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,47 (s, 1H).

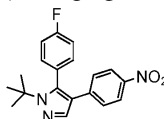
Стадия 2: 4-бром-1-трет-бутил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол



В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (803 мг, 3,67 ммоль), в безводном ДМФ (8,0 мл) при перемешивании добавляли N-бромсукцинимид (720 мг, 4,04 ммоль) и перемешивали смесь при КТ в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл), отфильтровывали осажденное твердое вещество, промывали водой (10 мл) и тщательно сушили с получением 981 мг титльного продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,43 (s, 9H), 7,15 (t,  $J=8,7$ , 2H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,49 (s, 1H).

Стадия 3: 1-трет-бутил-5-(4-фторфенил)-4-(4-нитрофенил)-1H-пиразол



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (603 мг, 2,02 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (505 мг, 2,02 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (754 мг, 6,08 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) (74 мг, 0,10 ммоль) в смеси ДМСО и воды (3:1, 10 мл) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 321 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,4 (s, 9H), 7,24-7,38 (m, 4H), 7,51 (t,  $J=5,7$  Гц, 2H), 7,97-8,09 (m, 3H).

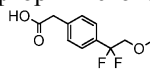
Стадия 4: 4-[1-трет-бутил-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил]анилин

В суспензию промежуточного соединения, полученного на стадии 3 (306 мг, 0,90 ммоль), и хлорида аммония (482 мг, 9,01 ммоль) в смеси этанола и воды (1:1, 10 мл) при 70°C добавляли порошок железа (151 мг, 2,70 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом (50

мл ×2). Органический слой тщательно сушили и концентрировали. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 210 мг титульного соединения;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,35 (s, 9H), 4,89 (s, 2H), 6,31 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,66 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,24 (t, J=8,7 Гц, 2H), 7,38 (t, J=8,1 Гц, 2H), 7,54 (s, 1H).

Промежуточное соединение 10. [4-(1,1-Дифтор-2-метоксиэтил)фенил]уксусная кислота



Стадия 1: этил-(4-бромфенил)(дифтор)ацетат

Указанное соединение получали путем взаимодействия 1-бром-4-йодбензола (1,0 г, 3,55 ммоль) с этилбромдифторацетатом (1,43 г, 7,06 ммоль) с применением порошка меди (903 мг, 14,2 ммоль) в ДМСО (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 3, получали 623 мг продукта;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (t, J=7,2 Гц, 3H), 4,29 (q, J=7,2 Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,59 (d, J=8,4 Гц, 2H).

Стадия 2: 2-(4-бромфенил)-2,2-дифторэтанол

В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (206 мг, 0,73 ммоль), в этаноле (4,0 мл) при -10°C при перемешивании добавляли хлорид кальция (25 мг, 0,22 ммоль), затем боргидрид натрия (70 мг, 1,84 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (40 мл ×2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 176 мг титульного продукта;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,95 (t, J=13,2 Гц, 2H), 7,40 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,58 (d, J=8,1 Гц, 2H).

Стадия 3: 1-бром-4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)бензол

В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (170 мг, 0,71 ммоль), в безводном ДМФ (20 мл) при перемешивании добавляли гидрид натрия (60% (мас./мас.), 37 мг, 0,93 ммоль) при 0°C. Через 15 минут добавляли метилиодид (68 мкл, 1,07 ммоль) и перемешивали смесь при КТ в течение 2 часов. Реакцию гасили водой (30 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 141 мг титульного продукта; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,42 (s, 3H), 3,78 (t, J=12,6 Гц, 2H), 7,39 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,56 (d, J=8,4 Гц, 2H).

Стадия 4: трет-бутил-[4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)фенил]ацетат

Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 3 (506 мг, 2,01 ммоль), с трет-бутилацетатом (272 мкл, 2,01 ммоль) в присутствии н-бутиллития (1,51 мл, 2,41 ммоль), тетрафторбората три-трет-бутилфосфония (58 мг, 0,20 ммоль), бис(дифенилиден)ацетонпалладия (0) (58 мг, 0,10 ммоль) и дициклогексиламина (782 мкл, 2,41 ммоль) в толуоле (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 3 получения промежуточного соединения 2, получали 398 мг продукта;

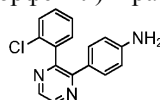
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (s, 9H), 3,43 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,79 (t, J=13,2 Гц, 2H), 7,36 (d, J=13,8 Гц, 2H), 7,46 (d, J=8,4 Гц, 2H); ИЭР-МС (m/z) 283 (M-H)<sup>+</sup>.

Стадия 5: [4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)фенил]уксусная кислота

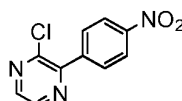
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 4 (386 мг, 1,38 ммоль), с трифторуксусной кислотой (3,0 мл) в дихлорметане (6,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 2, получали 161 мг продукта;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,31 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,86 (t, J=14,1 Гц, 2H), 7,35 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,46 (d, J=8,1 Гц, 2H), 12,41 (шир.s, 1H).

Промежуточное соединение 11. 4-[3-(2-Хлорфенил)пиразин-2-ил]анилин



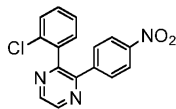
Стадия 1: 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (1,44 г, 9,62 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (2,01 г, 8,05 ммоль) с применением карбоната натрия (2,99 г, 24,19 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (294 мг, 0,40 ммоль) в смеси ДМСО и воды (20 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 1,12 г продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 8,35 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 8,44 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,65 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H).

Стадия 2: 2-(2-хлорфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (305 мг, 3,35 ммоль), с 2-хлорфенилбороновой кислотой (246 мг, 1,57 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (417 мг, 3,93 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (48 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 149 мг продукта;

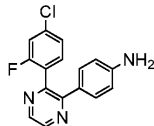
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34-7,42 (m, 4H), 7,59 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 8,12 (d,  $J=9,3$  Гц, 2H), 8,74 (d,  $J=5,4$  Гц, 2H).

Стадия 3: 4-[3-(2-хлорфенил)пиразин-2-ил]анилин

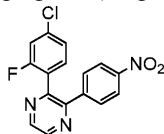
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (140 мг, 0,44 ммоль), с применением порошка железа (75 мг, 1,34 ммоль) и хлорида аммония (240 мг, 4,49 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 1:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 110 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,36 (s, 2H), 6,36 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,02 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,42 (шир.s, 4H), 8,53 (s, 1H), 8,65 (s, 1H).

Промежуточное соединение 12. 4-[3-(4-Хлор-2-фторфенил)пиразин-2-ил]анилин



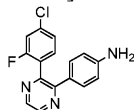
Стадия 1: 2-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (403 мг, 1,73 ммоль) с 4-хлор-2-фторфенилбороновой кислотой (362 мг, 2,07 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (550 мг, 5,19 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (63,3 мг, 0,08 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 376 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,99 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,29 (t,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,55-7,65 (m, 3H), 8,18 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 8,73 (s, 2H).

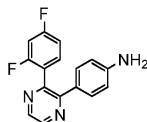
Стадия 2: 4-[3-(4-хлор-2-фторфенил)пиразин-2-ил]анилин



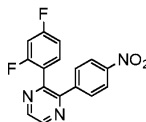
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (367 мг, 1,11 ммоль), с применением порошка железа (186 мг, 3,33 ммоль) и хлорида аммония (595 мг, 11,13 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 240 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,42 (s, 2H), 6,44 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,07 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,41 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,59 (t,  $J=7,2$  Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,66 (s, 1H).

Промежуточное соединение 13. 4-[3-(2,4-Дифторфенил)пиразин-2-ил]анилин



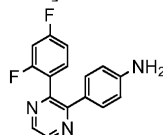
## Стадия 1: 2-(2,4-дифторфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (503 мг, 2,16 ммоль) с 2,4-дифторфенилбороновой кислотой (409 мг, 2,59 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (687 мг, 6,48 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (79 мг, 0,10 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 365 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,66-6,75 (m, 1H), 7,04 (t,  $J=6,3$  Гц, 1H), 7,60-7,68 (m, 3H), 8,17 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 8,72 (s, 2H).

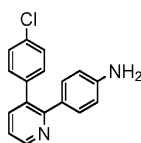
## Стадия 2: 4-[3-(2,4-дифторфенил)пиразин-2-ил]анилин



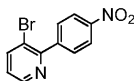
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (351 мг, 1,12 ммоль), с применением порошка железа (187 мг, 3,36 ммоль) и хлорида аммония (600 мг, 11,20 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 203 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,36 (s, 2H), 6,42 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,06 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,18 (t,  $J=8,7$  Гц, 3H), 7,58 (q,  $J=6,9$  Гц, 1H), 8,54 (d,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,62 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H).

## Промежуточное соединение 14. 4-[3-(4-Хлорфенил)пиридин-2-ил]анилин



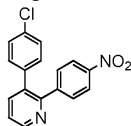
## Стадия 1: 3-бром-2-(4-нитрофенил)пиридин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дибромпиридина (1,0 г, 4,22 ммоль) с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (1,26 г, 5,06 ммоль) с применением карбоната калия (1,75 г, 12,66 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (172 мг, 0,21 ммоль) в смеси ДМСО и воды (25 мл, 4:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 658 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,21-7,28 (m, 1H), 7,88 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 8,06 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 8,34 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 8,68 (d,  $J=4,5$  Гц, 1H).

## Стадия 2: 3-(4-хлорфенил)-2-(4-нитрофенил)пиридин



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (250 мг, 0,89 ммоль), с 4-хлорфенилбороновой кислотой (209 мг, 1,34 ммоль) с применением карбоната калия (371 мг, 2,69 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (73 мг, 0,08 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 227 мг продукта;

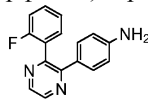
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,23 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,40 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,57 (t,  $J=8,4$  Гц, 3H), 7,92 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,16 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 8,74 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H).

## Стадия 3: 4-[3-(4-хлорфенил)пиридин-2-ил]анилин

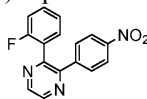
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (220 мг, 0,70 ммоль), с применением порошка железа (198 мг, 3,54 ммоль) и хлорида аммония (379 мг, 7,08 ммоль) в смеси этанола (15 мл) и воды (3,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 178 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,25 (шир.s, 2H), 6,41 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,97 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,21 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,30-7,41 (m, 3H), 7,70 (d,  $J=6,3$  Гц, 1H), 8,58 (d,  $J=4,5$  Гц, 1H).

Промежуточное соединение 15. 4-[3-(2-Фторфенил)пиразин-2-ил]анилин



Стадия 1: 2-(2-фторфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (306 мг, 1,31 ммоль) с 2-фторфенилбороновой кислотой (221 мг, 1,57 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (419 мг, 3,95 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (48 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 348 мг продукта;

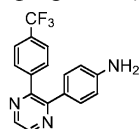
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,94 (t,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,29 (t,  $J=9,3$  Гц, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,62 (d,  $J=8,7$  Гц, 3H), 8,15 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 8,72 (d,  $J=2,1$  Гц, 2H).

Стадия 2: 4-[3-(2-фторфенил)пиразин-2-ил]анилин

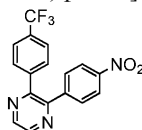
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (312 мг, 1,05 ммоль), с применением порошка железа (177 мг, 3,16 ммоль) и хлорида аммония (565 мг, 10,56 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 211 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,38 (s, 2H), 6,40 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,04-7,17 (m, 3H), 7,29 (t,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,42-7,57 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,64 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 266 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 16. 4-{3-[4-(Трифторметил)фенил]пиразин-2-ил}анилин



Стадия 1: 2-(4-нитрофенил)-3-[4-(трифторметил)фенил]пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (308 мг, 1,32 ммоль) с 4-трифторметилфенилбороновой кислотой (301 мг, 1,58 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (421 мг, 3,97 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (48 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 371 мг продукта;

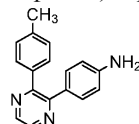
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,53-7,67 (m, 6H), 8,19 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 8,71 (s, 2H).

Стадия 2: 4-{3-[4-(трифторметил)фенил]пиразин-2-ил}анилин

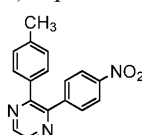
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (346 мг, 1,00 ммоль), с применением порошка железа (167 мг, 3,00 ммоль) и хлорида аммония (536 мг, 10,02 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 241 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,42 (s, 2H), 6,44 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,05 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,62 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,71 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 316 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 17. 4-[3-(4-Метилфенил)пиразин-2-ил]анилин



Стадия 1: 2-(4-метилфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1

получения промежуточного соединения 11) (300 мг, 1,28 ммоль) с 4-метилфенилбороновой кислотой (210 мг, 1,54 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (410 мг, 3,86 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (47,14 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 248 мг продукта;

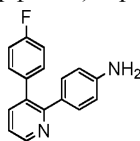
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,38 (s, 3H), 7,15 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,30 (t,  $J=7,8$  Гц, 2H), 8,18 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 8,65 (d,  $J=11,4$  Гц, 2H).

Стадия 2: 4-[3-(4-метилфенил)пиразин-2-ил]анилин

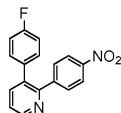
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (240 мг, 0,83 ммоль), с применением порошка железа (139 мг, 2,49 ммоль) и хлорида аммония (445 мг, 8,32 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 176 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,31 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,44 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,08 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,14 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,31 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 8,51 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H).

Промежуточное соединение 18. 4-[3-(4-Фторфенил)пиридин-2-ил]анилин



Стадия 1: 3-(4-фторфенил)-2-(4-нитрофенил)пиридин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 3-бром-2-(4-нитрофенил)пиридина (стадия 1 получения промежуточного соединения 14) (250 мг, 0,89 ммоль) с 4-фторфенилбороновой кислотой (188 мг, 1,34 ммоль) с применением карбоната калия (371 мг, 2,69 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (73 мг, 0,08 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 238 мг продукта;

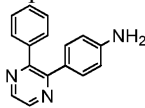
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,02 (t,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,52 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,77 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 8,12 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 8,74 (d,  $J=4,5$  Гц, 1H).

Стадия 2: 4-[3-(4-фторфенил)пиридин-2-ил]анилин

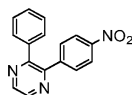
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (230 мг, 0,78 ммоль), с применением порошка железа (218 мг, 3,91 ммоль) и хлорида аммония (418 мг, 7,81 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 164 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,22 (s, 2H), 6,39 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 6,96 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,13-7,24 (m, 4H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,69 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 8,55 (s, 1H).

Промежуточное соединение 19. 4-(3-Фенилпиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: 2-(4-нитрофенил)-3-фенилпиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (403 мг, 1,73 ммоль) с фенилбороновой кислотой (253 мг, 2,07 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (550 мг, 5,19 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (63 мг, 0,08 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 356 мг продукта;

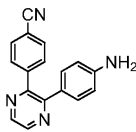
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,26-7,45 (m, 5H), 7,64 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 8,16 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 8,68 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H).

Стадия 2: 4-(3-фенилпиразин-2-ил)анилин

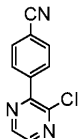
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (341 мг, 1,22 ммоль), с применением порошка железа (206 мг, 3,68 ммоль) и хлорида аммония (657 мг, 12,29 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 219 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,39 (s, 2H), 6,44 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,08 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,33-7,42 (m, 5H), 8,52 (s, 1H), 8,57 (s, 1H).

Промежуточное соединение 20. 4-[3-(4-Аминофенил)пиразин-2-ил]бензонитрил



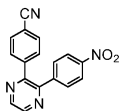
Стадия 1: 4-(3-хлорпиразин-2-ил)бензонитрил



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (1,0 г, 6,77 ммоль) с 4-цианофенилбороновой кислотой (896 мг, 6,10 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (2,5 г, 20,32 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (245 мг, 0,33 ммоль) в смеси ДМСО и воды (25 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 810 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,80 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,95 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 8,43 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,65 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H).

Стадия 2: 4-[3-(4-нитрофенил)пиразин-2-ил]бензонитрил



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (503 мг, 2,33 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (581 мг, 2,33 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (867 мг, 6,99 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) (85 мг, 0,11 ммоль) в смеси ДМСО и воды (3:1, 10 мл) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 526 мг продукта;

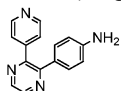
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55-7,66 (m, 6H), 8,20 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 8,73 (s, 2H).

Стадия 3: 4-[3-(4-аминофенил)пиразин-2-ил]бензонитрил

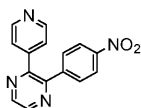
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (503 мг, 1,66 ммоль), с применением порошка железа (279 мг, 4,99 ммоль) и хлорида аммония (890 мг, 16,64 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 313 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,42 (s, 2H), 6,45 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,06 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,59 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,80 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).

Промежуточное соединение 21. 4-[3-(пиридин-4-ил)пиразин-2-ил]анилин



Стадия 1: 2-(4-нитрофенил)-3-(пиридин-4-ил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (300 мг, 1,27 ммоль) с пиридин-4-бороновой кислотой (188 мг, 1,52 ммоль) с применением карбоната калия (528 мг, 3,82 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (52 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (16 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 208 мг продукта;

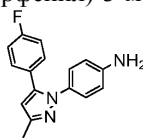
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,40 (d,  $J=4,2$  Гц, 2H), 7,69 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 8,22 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 8,58 (s, 2H), 8,87 (s, 2H).

Стадия 2: 4-[3-(пиридин-4-ил)пиразин-2-ил]анилин

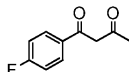
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (200 мг, 0,71 ммоль), с применением порошка железа (200 мг, 3,69 ммоль) и хлорида аммония (384 мг, 7,18 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 132 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,48 (s, 2H), 6,47 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,09 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,40 (d,  $J=5,7$  Гц, 2H), 8,54-8,65 (m, 4H).

Промежуточное соединение 22. 4-[5-(4-Фторфенил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил]анилин



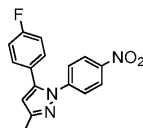
Стадия 1: 1-(4-фторфенил)бутан-1,3-дион



В раствор 4-фторацетофенона (1,02 г, 7,38 ммоль), в безводном ТГФ (10 мл) при перемешивании по частям добавляли гидрид натрия (60% (мас./мас.), 886 мг, 22,15 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали в течение 30 мин, в смесь добавляли этилацетат (3,0 мл, 29,5 ммоль) и дополнительно перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до КТ, гасили 1 н.  $\text{HCl}$  и экстрагировали этилацетатом (100 мл  $\times 2$ ). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 813 мг целевого продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,19 (s, 3H), 6,13 (s, 1H), 7,12 (t,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,89 (t,  $J=5,4$  Гц, 2H), 16,16 (шир.s, 1H).

Стадия 2: 5-(4-Фторфенил)-3-метил-1-(4-нитрофенил)-1Н-пиразол



Смесь промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (202 мг, 1,12 ммоль), и 4-нитрофенилгидразина (206 мг, 1,34 ммоль) в этаноле (10 мл) кипятили при температуре обратной конденсации в течение 3 ч. Отгоняли растворитель и полученный таким образом остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 231 мг титульного продукта;

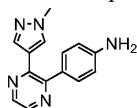
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,29 (s, 3H), 6,54 (s, 1H), 7,21-7,33 (m, 4H), 7,46 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 8,22 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 298 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 3: 4-[5-(4-фторфенил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил]анилин

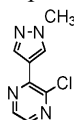
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (221 мг, 0,74 ммоль), с применением порошка железа (125 мг, 2,23 ммоль) и хлорида аммония (408 мг, 7,43 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 151 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,20 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,48 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 6,82 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 7,10-7,21 (m, 4H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 268 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 23. 4-[3-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразин-2-ил]анилин



Стадия 1: 2-хлор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (200 мг, 1,34 ммоль) с пинаколовым эфиром 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты (335 мг, 1,61 ммоль) с применением карбоната калия (557 мг, 4,02 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (55 мг, 0,06 ммоль) в смеси  $\text{DMSO}$  и воды (16 мл, 3:1) при 90°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 156 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,92 (s, 3H), 8,13 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

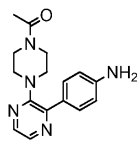
Стадия 2: 4-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиразин-2-ил]анилин

Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (150 мг, 0,77 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (203 мг, 0,92 ммоль) с применением 2 М раствора карбоната натрия (1,2 мл, 2,31 ммоль) и тетра-кис(трифенилфосфин)палладия (0) (89 мг, 0,07 ммоль) в 1,4-диоксане (2,3 мл) при 90°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 86 мг продукта;

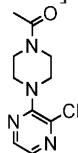
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,78 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 6,60 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,17 (t,  $J=8,1$  Гц, 3H),

7,74 (s, 1H), 8,41 (d, J=9,3 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 24. 1-{4-[3-(4-аминофенил)пиразин-2-ил]пиперазин-1-ил}этанон



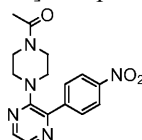
Стадия 1: 1-[4-(3-хлорпиразин-2-ил)пиперазин-1-ил]этанон



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (300 мг, 2,01 ммоль) с 1-ацетилпиперазином (258 мг, 2,01 ммоль) с применением карбоната калия (278 мг, 2,01 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при 100°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 7, получали 247 мг продукта;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,15 (s, 3H), 3,44 (шир.s, 4H), 3,64 (шир.s, 2H), 3,77 (шир.s, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,13 (s, 1H).

Стадия 2: 1-{4-[3-(4-нитрофенил)пиразин-2-ил]пиперазин-1-ил}этанон



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (200 мг, 0,83 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (248 мг, 0,99 ммоль) с применением карбоната калия (344 мг, 2,49 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (34 мг, 0,04 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 127 мг продукта;

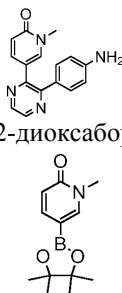
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,08 (s, 3H), 3,15-3,26 (m, 4H), 3,48 (шир.s, 2H), 3,61 (шир.s, 2H), 8,15 (t, J=8,7 Гц, 3H), 8,30 (t, J=8,7 Гц, 3H).

Стадия 3: 1-{4-[3-(4-аминофенил)пиразин-2-ил]пиперазин-1-ил}этанон

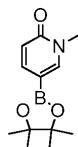
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (100 мг, 0,30 ммоль), с применением порошка железа (85 мг, 1,52 ммоль) и хлорида аммония (163 мг, 3,05 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 87 мг продукта;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,98 (s, 3H), 3,06 (шир.s, 4H), 3,47 (шир.s, 4H), 5,46 (s, 2H), 6,62 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,12 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 298 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 25. 5-[3-(4-аминофенил)пиразин-2-ил]-1-метилпиридин-2(1H)-он



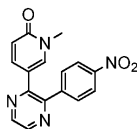
Стадия 1: 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он



В перемешиваемую суспензию 5-бром-1-метилпиридин-2(1H)-она (470 мг, 2,49 ммоль), ацетата калия (736 мг, 7,49 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (952 мг, 3,74 ммоль) в дегазированном полиэтиленгликоле 400 (15 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий (II) (204 мг, 0,24 ммоль) при КТ. Полученную суспензию перемешивали в течение 3 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водой (100 мл), затем солевым раствором (100 мл). Концентрировали органический слой и очищали полученный остаток путем колоночной флэш-хроматографии с получением 160 мг титульного продукта;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (s, 12H), 3,54 (s, 3H), 6,53 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,60 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 236 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадия 2: 1-метил-5-[3-(4-нитрофенил)пиразин-2-ил]пиридин-2(1H)-он



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (90 мг, 0,38 ммоль) с промежуточным соединением, полученным на стадии 1 (100 мг, 0,42 ммоль), с применением карбоната калия (176 мг, 1,27 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (35 мг, 0,04 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 63 мг продукта.

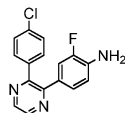
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,59 (s, 3H), 6,40 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 7,08 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,78 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,28 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 8,61 (s, 2H).

## Стадия 3: 5-[3-(4-аминофенил)пиразин-2-ил]-1-метилпиридин-2(1H)-он

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (160 мг, 0,51 ммоль), с применением порошка железа (145 мг, 2,59 ммоль) и хлорида аммония (278 мг, 5,19 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 93 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,44-3,58 (m, 3H), 6,38-6,42 (m, 1H), 7,04 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,14 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,42 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,78 (шир.s, 1H), 8,45-8,56 (m, 2H).

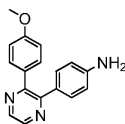
## Промежуточное соединение 26. 4-[3-(4-Хлорфенил)пиразин-2-ил]-2-фторанилин



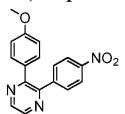
Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-хлорфенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 1) (300 мг, 1,33 ммоль) с пинаколовым эфиром 4-амино-3-фторфенилбороновой кислоты (380 мг, 1,63 ммоль) с применением карбоната калия (552 мг, 3,99 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (109 мг, 0,13 ммоль) в смеси ДМСО и воды (20 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 196 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,85-3,89 (m, 2H), 6,82-6,86 (m, 1H), 7,03 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,21-7,31 (m, 3H), 7,42 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 8,56 (s, 2H).

## Промежуточное соединение 27. 4-[3-(4-Метоксифенил)пиразин-2-ил]анилин



## Стадия 1: 2-(4-метоксифенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (300 мг, 1,28 ммоль) с 4-метоксифенилбороновой кислотой (235 мг, 1,54 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (410 мг, 3,86 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (47 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 298 мг продукта;

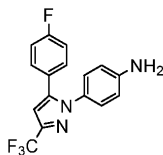
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,82 (s, 3H), 6,85 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,37 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,66 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 8,19 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 8,64 (d,  $J=10,2$  Гц, 2H).

## Стадия 2: 4-[3-(4-метоксифенил)пиразин-2-ил]анилин

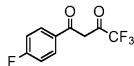
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (277 мг, 0,90 ммоль), с применением порошка железа (151 мг, 2,70 ммоль) и хлорида аммония (482 мг, 9,13 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 199 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,76 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,45 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 6,89 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,10 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,37 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 8,49 (d,  $J=10,2$  Гц, 2H).

Промежуточное соединение 28. 4-[5-(4-Фторфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]анилин



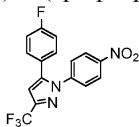
Стадия 1: 4,4,4-трифтор-1-(4-фторфенил)бутан-1,3-дион



Указанное соединение получали путем взаимодействия 4-фторацетофенона (2,1 г, 15,23 ммоль) с этилтрифторацетатом (2,0 мл, 16,79 ммоль) с применением метоксида натрия (25% в CH<sub>3</sub>OH, 1,14 мл, 18,2 ммоль) в метил-трет-бутиловом эфире (4,5 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 22, получали 2,10 г продукта;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,53 (s, 1H), 7,10-7,26 (m, 2H), 7,95-8,01 (m, 2H).

Стадия 2: 5-(4-фторфенил)-1-(4-нитрофенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (1,02 г, 4,35 ммоль), с 4-нитрофенилгидразином (667 мг, 4,35 ммоль) в 2,2,2-трифторэтанол (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 2 получения промежуточного соединения 22, получали 613 мг продукта;

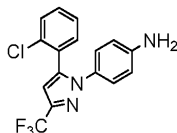
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,77 (s, 1H), 7,10 (t, J=8,4 Гц, 2H), 7,23 (t, J=4,8 Гц, 2H), 7,50 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,24 (d, J=8,4 Гц, 2H).

Стадия 3: 4-[5-(4-фторфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]анилин

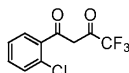
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (511 мг, 1,59 ммоль), с применением порошка железа (266 мг, 4,77 ммоль) и хлорида аммония (850 мг, 15,90 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 314 мг продукта;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,48 (s, 2H), 6,53 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,95 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,30-7,33 (m, 2H).

Промежуточное соединение 29. 4-[5-(2-Хлорфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]анилин



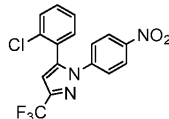
Стадия 1: 1-(2-хлорфенил)-4,4,4-трифторбутан-1,3-дион



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлорацетофенона (1,10 г, 7,11 ммоль) с этилтрифторацетатом (929 мкл, 7,82 ммоль) с применением метоксида натрия (25% в CH<sub>3</sub>OH, 1,84 мл, 8,53 ммоль) в метил-трет-бутиловом эфире (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 22, получали 1,05 г продукта;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,57 (s, 1H), 7,32-7,49 (m, 3H), 7,67 (d, J=7,5 Гц, 1H).

Стадия 2: 5-(2-хлорфенил)-1-(4-нитрофенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (1,12 г, 4,86 ммоль), с 4-нитрофенилгидразином (745 мг, 4,86 ммоль) в 2,2,2-трифторэтанол (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 2 получения промежуточного соединения 22, получали 813 мг продукта;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,80 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,35-7,47 (m, 4H), 8,16 (d, J=9,3 Гц, 2H).

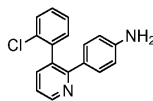
Стадия 3: 4-[5-(2-хлорфенил)-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]анилин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (709 мг, 1,93 ммоль), с применением порошка железа (323 мг, 5,79 ммоль) и хлорида аммония (1,33 г, 19,32 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 4

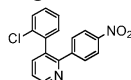
получения промежуточного соединения 9, получали 412 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,38 (s, 2H), 6,44 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 6,88 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,40-7,51 (m, 4H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 338 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 30. 4-[3-(2-Хлорфенил)пиридин-2-ил]анилин



Стадия 1: 3-(2-хлорфенил)-2-(4-нитрофенил)пиридин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 3-бром-2-(4-нитрофенил)пиридина (стадия 1 получения промежуточного соединения 14) (250 мг, 0,89 ммоль) с 2-хлорфенилбороновой кислотой (209 мг, 1,34 ммоль) с применением карбоната калия (371 мг, 2,69 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (73 мг, 0,08 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 193 мг продукта;

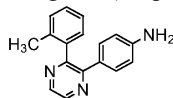
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,40-7,62 (m, 7H), 7,86 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 8,11 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 8,79 (d,  $J=3,0$  Гц, 1H).

Стадия 2: 4-[3-(2-хлорфенил)пиридин-2-ил]анилин

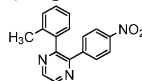
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (184 мг, 0,59 ммоль), с применением порошка железа (165 мг, 2,96 ммоль) и хлорида аммония (316 мг, 5,92 ммоль) в смеси этанола и воды (12 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 127 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,17 (s, 2H), 6,31 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,94 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,23-7,32 (m, 4H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,60 (d,  $J=7,5$  Гц, 1H), 8,58 (s, 1H).

Промежуточное соединение 31. 4-[3-(2-Метилфенил)пиразин-2-ил]анилин



Стадия 1: 2-(2-метилфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (309 мг, 1,28 ммоль) с о-толуилбороновой кислотой (210 мг, 1,54 ммоль) с применением моногидрата карбоната натрия (410 мг, 3,86 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (47 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) при 100°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 258 мг продукта;

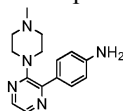
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,01 (s, 3H), 7,20-7,33 (s, 4H), 7,58 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 8,10 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 8,71 (s, 2H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 292 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 2: 4-[3-(2-метилфенил)пиразин-2-ил]анилин

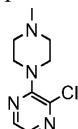
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (223 мг, 0,76 ммоль), с применением порошка железа (128 мг, 2,29 ммоль) и хлорида аммония (410 мг, 7,65 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 1:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 153 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,89 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,36 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,03 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,20-7,27 (m, 4H), 8,52 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 262 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 32. 4-[3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил]анилин



Стадия 1: 2-хлор-3-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразин

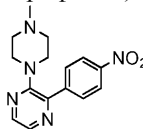


Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (1,0 г, 6,71 ммоль) с N-метилпиперазином (988 мг, 9,86 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) при КТ согласно способу, описанному на

стадии 1 получения промежуточного соединения 7, получали 658 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,40 (s, 3H), 2,58-2,65 (m, 4H), 3,52 (s, 4H), 7,86 (d,  $J=2,1$  Гц, 1H), 8,09 (s, 1H).

Стадия 2: 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (300 мг, 1,41 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (422 мг, 1,69 ммоль) с применением карбоната калия (585 мг, 4,23 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (58 мг, 0,07 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) при 80°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 208 мг продукта;

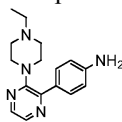
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,38 (s, 3H), 2,53 (s, 4H), 3,30 (s, 4H), 8,12-8,21 (m, 4H), 8,32 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H).

Стадия 3: 4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил]анилин

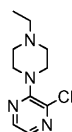
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (200 мг, 0,66 ммоль), с применением порошка железа (186 мг, 3,34 ммоль) и хлорида аммония (358 мг, 6,68 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 129 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,41 (s, 4H), 2,60 (s, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,85 (шир.s, 2H), 6,73 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,74 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,12 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 270 ( $M+H$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 33. 4-[3-(4-Этилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил]анилин

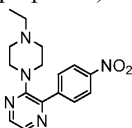


Стадия 1: 2-хлор-3-(4-этилпиперазин-1-ил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (1,0 г, 6,71 ммоль) с N-этилпиперазином (1,13 г, 9,86 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 7, получали 958 мг продукта; ИЭР-МС ( $m/z$ ) 227 ( $M+H$ ) $^+$ .

Стадия 2: 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (300 мг, 1,32 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (396 мг, 1,59 ммоль) с применением карбоната калия (549 мг, 3,97 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (54 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) при 80°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 196 мг продукта;

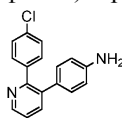
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,14 (t,  $J=8,4$  Гц, 3H), 2,49-2,56 (m, 6H), 3,31 (s, 4H), 8,10-8,22 (m, 4H), 8,30 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 314 ( $M+H$ ) $^+$ .

Стадия 3: 4-[3-(4-этилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил]анилин

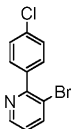
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (190 мг, 0,60 ммоль), с применением порошка железа (169 мг, 3,03 ммоль) и хлорида аммония (324 мг, 6,06 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 108 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,13 (t,  $J=6,9$  Гц, 3H), 2,48-2,57 (m, 6H), 3,30 (s, 4H), 3,83 (шир.s, 2H), 6,72 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,73 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,09 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 285 ( $M+H$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 34. 4-(2-(4-Хлорфенил)пиридин-3-ил)анилин



## Стадия 1: 3-бром-2-(4-хлорфенил)пиридин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дибромпиридина (803 мг, 3,39 ммоль) с 4-хлорфенилбороновой кислотой (530 мг, 3,39 ммоль) с применением карбоната натрия (1,06 г, 10,16 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (124 мг, 0,17 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 1:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 378 мг продукта;

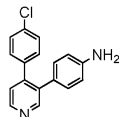
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,12-7,19 (m, 1H), 7,43 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,63 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,99 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 8,61 (d,  $J=4,5$  Гц, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 268 ( $M$ ) $^+$ , 270 ( $M+2\text{H}$ ) $^+$ .

## Стадия 2: 4-(2-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил)анилин

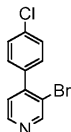
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (203 мг, 0,76 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (264 мг, 0,91 ммоль) с применением карбоната натрия (238 мг, 2,27 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (28 мг, 0,04 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 4:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 137 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  5,20 (s, 2H), 6,48 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,81 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,32 (s, 4H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,72 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 8,56 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 281 ( $M+H$ ) $^+$ .

## Промежуточное соединение 35. 4-(4-(4-Хлорфенил)пиридин-3-ил)анилин



## Стадия 1: 3-бром-4-(4-хлорфенил)пиридин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 3,4-дибромпиридина (1,02 г, 4,30 ммоль) с 4-хлорфенилбороновой кислотой (673 мг, 4,30 ммоль) с применением карбоната цезия (2,10 г, 6,45 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) (157 мг, 0,22 ммоль) в смеси ДМСО и воды (20 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 513 мг продукта;

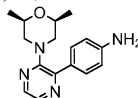
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25 (d,  $J=6,9$  Гц, 1H), 7,37 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,44 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 8,54 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 8,81 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 268 ( $M$ ) $^+$ , 270 ( $M+2\text{H}$ ) $^+$ .

## Стадия 2: 4-(4-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил)анилин

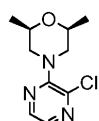
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (251 мг, 0,93 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (326 мг, 1,12 ммоль) с применением карбоната натрия (294 мг, 2,80 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (34 мг, 0,05 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 4:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 123 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  5,20 (s, 2H), 6,47 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,79 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,20 (t,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,33-7,41 (m, 3H), 8,51 (s, 2H).

## Промежуточное соединение 36. 4-(3-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)пирозин-2-ил)анилин



## Стадия 1: (2S,6R)-4-(3-хлорпирозин-2-ил)-2,6-диметилморфолин

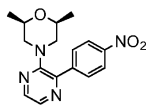


Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпирозина (200 мг, 1,34 ммоль) с (2R,6S)-2,6-диметилморфолином (186 мг, 1,61 ммоль) в присутствии карбоната калия (278 мг, 2,01 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного

соединения 7, получали 252 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,24 (d,  $J=5,7$  Гц, 6H), 2,64 (t,  $J=11,4$  Гц, 2H), 3,85 (d,  $J=12,3$  Гц, 4H), 7,88 (s, 1H), 8,10 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 228 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 2: (2S,6R)-2,6-диметил-4-(3-(4-нитрофенил)пиразин-2-ил)морфолин



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (252 мг, 1,11 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (330 мг, 1,33 ммоль) с применением карбоната калия (459 мг, 3,32 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (45 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) при 80°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 228 мг продукта;

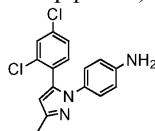
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,11 (d,  $J=5,7$  Гц, 6H), 2,55 (t,  $J=11,1$  Гц, 2H), 3,41 (d,  $J=12,3$  Гц, 2H), 3,64-3,68 (m, 2H), 8,10-8,22 (m, 4H), 8,32 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H).

Стадия 3: 4-(3-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)пиразин-2-ил)анилин

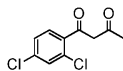
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (215 мг, 0,68 ммоль), с применением порошка железа (190 мг, 3,42 ммоль) и хлорида аммония (366 мг, 6,84 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 137 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,11 (d,  $J=6,3$  Гц, 6H), 2,45 (t,  $J=12,3$  Гц, 2H), 3,48 (d,  $J=12,3$  Гц, 4H), 3,68 (шир.s, 2H), 6,85 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,80 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,11 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 285 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 37. 4-(5-(2,4-Дихлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)анилин



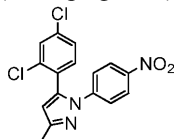
Стадия 1: 1-(2,4-дихлорфенил)бутан-1,3-дион



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,4-дихлорацетофенона (1,03 г, 5,44 ммоль) с этилацетатом (2,1 мл, 21,7 ммоль) в присутствии гидрида натрия (60% (мас./мас.), 653 мг, 16,3 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 22, получали 561 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,19 (s, 3H), 6,04 (s, 2H), 7,32 (d,  $J=6,3$  Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,55 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H).

Стадия 2: 5-(2,4-дихлорфенил)-3-метил-1-(4-нитрофенил)-1Н-пиразол



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (503 мг, 2,17 ммоль), с 4-нитрофенилгидразином (334 мг, 2,17 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (5,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 2 получения промежуточного соединения 22, получали 498 мг продукта;

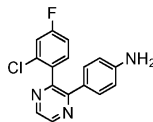
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,32 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 7,41 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,56 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,22 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 248 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

Стадия 3: 4-(5-(2,4-дихлорфенил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)анилин

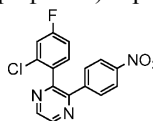
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (496 мг, 1,42 ммоль), с применением порошка железа (238 мг, 4,27 ммоль) и хлорида аммония (761 мг, 7,14 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 210 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,25 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,43 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 6,79 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,32 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,67 (d,  $J=9,9$  Гц, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 318 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 38. 4-(3-(2-Хлор-4-фторфенил)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: 2-(2-хлор-4-фторфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (1,0 г, 4,24 ммоль) с 2-хлор-4-фторфенилбороновой кислотой (888 мг, 5,09 ммоль) с применением карбоната натрия (1,35 г, 12,73 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) (151 мг, 0,21 ммоль) в смеси ДМСО и воды (20 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 1,14 г продукта;

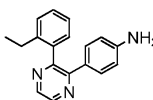
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,37 (t,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,48 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,62 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,64-7,69 (m, 1H), 8,20 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 8,86 (d,  $J=11,4$  Гц, 2H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 330 ( $M+H$ ) $^+$ .

Стадия 2: 4-(3-(2-хлор-4-фторфенил)пиразин-2-ил)анилин

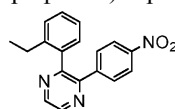
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (1,1 г, 3,34 ммоль), с применением порошка железа (559 мг, 10,0 ммоль) и хлорида аммония (1,8 г, 33,36 ммоль) в смеси этанола и воды (50 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 732 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  5,40 (s, 2H), 6,42 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,03 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,33 (t,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,43-7,53 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,67 (s, 1H).

Промежуточное соединение 39. 4-(3-(2-Этилфенил)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: 2-(2-хлор-4-фторфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (1,0 г, 4,24 ммоль) с 2-этилфенилбороновой кислотой (764 мг, 5,09 ммоль) с применением карбоната натрия (1,35 г, 12,73 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (151 мг, 0,21 ммоль) в смеси ДМСО и воды (30 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 1,23 г продукта;

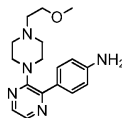
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  0,91 (t,  $J=7,5$  Гц, 3H), 2,33 (q,  $J=7,5$  Гц, 2H), 7,16-7,20 (m, 2H), 7,29 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,35 (d,  $J=6,9$  Гц, 1H), 7,60 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 8,13 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 8,83 (d,  $J=5,4$  Гц, 2H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 306 ( $M+H$ ) $^+$ .

Стадия 2: 4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)анилин

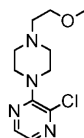
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (1,2 г, 3,93 ммоль), с применением порошка железа (658 мг, 11,8 ммоль) и хлорида аммония (2,1 г, 39,3 ммоль) в смеси этанола и воды (60 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 790 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  0,84 (t,  $J=7,5$  Гц, 3H), 2,26 (q,  $J=7,5$  Гц, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,36 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,05 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,17-7,34 (m, 4H), 8,51 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 276 ( $M+H$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 40. 4-(3-(4-(2-Метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: 2-хлор-3-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (300 мг, 2,01 ммоль) с гидрохлоридом 1-(2-метоксиэтил)пиперазина (364 мг, 2,01 ммоль) в присутствии карбоната калия (556 мг, 4,03 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 7, получали 108 мг продукта;

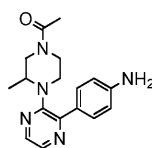
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,68-2,73 (m, 6H), 3,37 (s, 3H), 3,52-3,62 (m, 6H), 7,85 (s, 1H), 8,09 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 257 (M+H) $^+$ .

Стадия 2: 4-(3-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)анилин

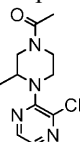
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (100 мг, 0,39 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (102 мг, 0,46 ммоль) с применением карбоната калия (161 мг, 1,17 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (16 мг, 0,02 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 98 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,19-2,23 (m, 2H), 2,64-2,72 (m, 6H), 3,32-3,36 (m, 7H), 3,60 (шир.s, 2H), 6,74 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,75 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

Промежуточное соединение 41. 1-(4-(3-(4-Аминофенил)пиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)этанон

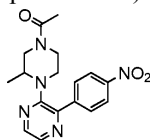


Стадия 1: 1-(4-(3-хлорпиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)этанон



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (100 мг, 0,67 ммоль) с 1-(3-метилпиперазин-1-ил)этаном (119 мг, 0,84 ммоль) в присутствии карбоната цезия (437 мг, 1,34 ммоль) в ацетонитриле (5,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 7, получали 46 мг продукта; ХИАД-МС (m/z) 255 (M+H) $^+$ .

Стадия 2: 1-(3-метил-4-(3-(4-нитрофенил)пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил)этанон



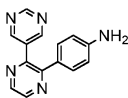
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (200 мг, 0,78 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (235 мг, 0,94 ммоль) с применением карбоната калия (326 мг, 2,36 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (32 мг, 0,04 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 219 мг продукта; ХИАД-МС (m/z) 342 (M+H) $^+$ .

Стадия 3: 1-(4-(3-(4-аминофенил)пиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)этанон

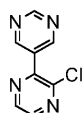
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (200 мг, 0,59 ммоль), с применением порошка железа (164 мг, 2,93 ммоль) и хлорида аммония (313 мг, 5,86 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 147 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,96, 1,02 (d, J=6,3 Гц, 3H, ротамер), 2,04, 2,10 (s, 3H, ротамер), 2,92-2,96 (m, 2H), 3,07-3,15 (m, 2H), 3,28-3,39 (m, 2H), 3,65-3,72 (m, 1H), 3,82-4,09 (m, 2H), 6,85 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,78 (d, J=5,4 Гц, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,13 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 312 (M+H) $^+$ .

Промежуточное соединение 42. 4-(3-(Пиримидин-5-ил)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: 5-(3-хлорпиразин-2-ил)пиримидин

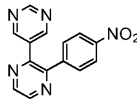


Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (500 мг, 3,36 ммоль) с

пиримидин-5-бороновой кислотой (499 мг, 4,03 ммоль) в присутствии карбоната калия (1,39 г, 10,1 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (137 мг, 0,17 ммоль) в смеси ДМСО и воды (20 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 147 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,61 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), 9,31 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 193 (M+H) $^+$ .

Стадия 2: 5-(3-(4-нитрофенил)пиразин-2-ил)пиримидин



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (140 мг, 0,73 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (217 мг, 0,87 ммоль) с применением карбоната калия (301 мг, 2,18 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (30 мг, 0,04 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 156 мг продукта;

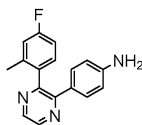
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,25 (d, J=7,2 Гц, 2H), 8,77 (s, 2H), 8,83 (s, 2H), 9,22 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 280 (M+H) $^+$ .

Стадия 3: 4-(3-(пиримидин-5-ил)пиразин-2-ил)анилин

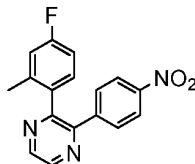
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (150 мг, 0,54 ммоль), с применением порошка железа (150 мг, 2,69 ммоль) и хлорида аммония (287 мг, 5,37 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 97 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,23 (шир.s, 2H), 6,71 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,25 (d, J=7,2 Гц, 2H), 8,60 (d, J=12,9 Гц, 2H), 8,85 (s, 2H), 9,15 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 250 (M+H) $^+$ .

Промежуточное соединение 43. 4-(3-(4-Фтор-2-метилфенил)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: 2-(4-фтор-2-метилфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (300 мг, 1,27 ммоль) с 4-фтор-2-метилфенилбороновой кислотой (294 мг, 1,90 ммоль) с применением карбоната калия (528 мг, 13,8 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (52 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 223 мг продукта;

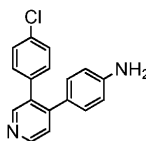
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,98 (s, 3H), 7,01 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,09 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,21 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,13 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,80 (d, J=5,1 Гц, 2H).

Стадия 2: 4-(3-(4-фтор-2-метилфенил)пиразин-2-ил)анилин

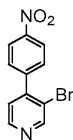
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (215 мг, 0,69 ммоль), с применением порошка железа (194 мг, 3,47 ммоль) и хлорида аммония (372 мг, 6,95 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 163 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,90 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 6,40 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,00-7,10 (m, 4H), 7,21-7,26 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,63 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 280 (M+H) $^+$ .

Промежуточное соединение 44. 4-(3-(4-Хлорфенил)пиридин-4-ил)анилин



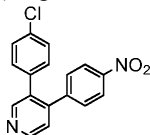
## Стадия 1: 3-бром-4-(4-нитрофенил)пиридин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 3,4-дибромпиридина (1,01 г, 4,26 ммоль) с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (1,06 г, 4,26 ммоль) с применением карбоната цезия (2,07 г, 6,39 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (155 мг, 0,21 ммоль) в смеси ДМСО и воды (20 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 455 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,63 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 8,35 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 8,64 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H), 8,89 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 281 ( $M+2\text{H}$ ) $^+$ .

## Стадия 2: 3-(4-хлорфенил)-4-(4-нитрофенил)пиридин



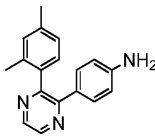
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (451 мг, 1,62 ммоль), с 4-хлорфенилбороновой кислотой (253 мг, 1,62 ммоль) с применением карбоната натрия (514 мг, 4,85 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (59 мг, 0,08 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 4:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 279 мг продукта; ХИАД-МС ( $m/z$ ) 311 ( $M+\text{H}$ ) $^+$ .

## Стадия 3: 4-(3-(4-хлорфенил)пиридин-4-ил)анилин

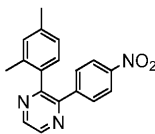
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (221 мг, 0,71 ммоль), с применением порошка железа (119 мг, 2,13 ммоль) и хлорида аммония (380 мг, 7,11 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 113 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  5,28 (s, 2H), 6,43 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 6,79 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,16 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,31-7,38 (m, 3H), 8,42 (s, 1H), 8,49 (d,  $J=5,4$  Гц, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 281 ( $M+\text{H}$ ) $^+$ .

## Промежуточное соединение 45. 4-(3-(2,4-диметилфенил)пиазин-2-ил)анилин



## Стадия 1: 2-(2,4-диметилфенил)-3-(4-нитрофенил)пиазин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиазина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (300 мг, 1,27 ммоль) с 2,4-диметилфенилбороновой кислотой (286 мг, 1,91 ммоль) с применением карбоната калия (528 мг, 3,81 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (52 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 298 мг продукта;

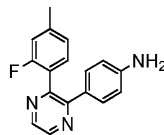
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,97 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 6,99-7,07 (s, 3H), 7,59 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 8,10 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 8,68 (s, 2H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 306 ( $M+\text{H}$ ) $^+$ .

## Стадия 2: 4-(3-(2,4-диметилфенил)пиазин-2-ил)анилин

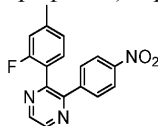
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (290 мг, 0,95 ммоль), с применением порошка железа (265 мг, 4,75 ммоль) и хлорида аммония (508 мг, 9,5 ммоль) в смеси этанола и воды (24 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 243 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,92 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,75 (шир.s, 2H), 6,53 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,02 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,15 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 276 ( $M+\text{H}$ ) $^+$ .

## Промежуточное соединение 46. 4-(3-(2-Фтор-4-метилфенил)пиразин-2-ил)анилин



## Стадия 1: 2-(2-фтор-4-метилфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (300 мг, 1,27 ммоль) с 2-фтор-4-метилфенилбороновой кислотой (294 мг, 1,90 ммоль) с применением карбоната калия (528 мг, 13,8 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (52 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 298 мг продукта;

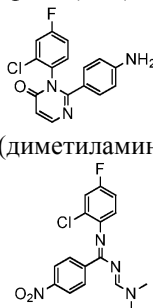
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  2,33 (s, 3H), 6,95 (d,  $J=11,4$  Гц, 1H), 7,15 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,54 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,65 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 8,18 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 8,83 (s, 2H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 310 ( $M+H$ ) $^+$ .

## Стадия 2: 4-(3-(2-фтор-4-метилфенил)пиразин-2-ил)анилин

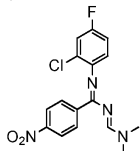
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (290 мг, 0,94 ммоль), с применением порошка железа (262 мг, 4,69 ммоль) и хлорида аммония (501 мг, 9,38 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 163 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  2,34 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,42 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 6,96 (d,  $J=11,1$  Гц, 1H), 7,05-7,10 (m, 3H), 7,41 (t,  $J=7,8$  Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,61 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 280 ( $M+H$ ) $^+$ .

## Промежуточное соединение 47. 2-(4-Аминофенил)-3-(2-хлор-4-фторфенил)пиримидин-4(3H)-он

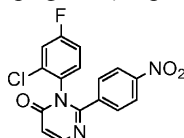


## Стадия 1: (N)-N'-(2-хлор-4-фторфенил)-N-((диметиламино)метил)-4-нитробензимидамид



Смесь 4-нитробензонитрила (250 мг, 1,69 ммоль), 2-хлор-4-фторанилина (243 мкл, 2,02 ммоль) и хлорида алюминия (247 мг, 1,86 ммоль) в ТГФ (10 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. Реакцию гасили водой и концентрированной хлороводородной кислотой, после чего экстрагировали продукт этилацетатом (2x50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли ДМФ-ДМА (338 мкл, 2,53 ммоль) при КТ. Смесь кипятили при температуре обратной конденсации в течение ночи, после чего охлаждали до КТ и концентрировали с получением 537 мг неочищенного продукта, который использовали в таком виде на следующей стадии.

## Стадия 2: 3-(2-хлор-4-фторфенил)-2-(4-нитрофенил)пиримидин-4(3H)-он



В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (537 мг, 1,54 ммоль), в этилацетате (10 мл) при перемешивании добавляли (триметилсилил)кетен (527 мг, 4,62 ммоль) и кипятили смесь при температуре обратной конденсации в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии с получением 236 мг целевого продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  6,68 (d,  $J=6,9$  Гц, 1H), 7,31 (t,  $J=6,9$  Гц, 1H), 7,56 (d,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,64 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,75-7,82 (m, 1H), 8,13-8,20 (m, 3H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 346 ( $M+H$ ) $^+$ .

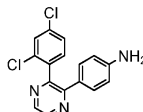
## Стадия 3: 2-(4-аминофенил)-3-(2-хлор-4-фторфенил)пиримидин-4(3H)-он

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (151 мг, 0,44 ммоль), с применением порошка железа (73 мг, 1,30 ммоль) и хлорида аммония (234 мг, 4,37 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 полу-

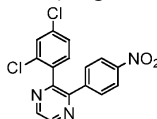
чения промежуточного соединения 9, получали 102 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  5,59 (s, 2H), 6,34 (d,  $J=7,2$  Гц, 2H), 6,43 (d,  $J=6,3$  Гц, 1H), 6,99 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,50-7,63 (m, 2H), 8,05 (d,  $J=6,3$  Гц, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 316 ( $M+H$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 48. 4-(3-(2,4-Дихлорфенил)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: 2-(2,4-дихлорфенил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (300 мг, 1,27 ммоль) с 2,4-дихлорфенилбороновой кислотой (364 мг, 1,91 ммоль) с применением карбоната калия (528 мг, 3,81 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (52 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 223 мг продукта;

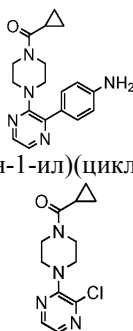
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,55-7,68 (m, 5H), 8,20 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 8,88 (d,  $J=11,1$  Гц, 2H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 346 ( $M+H$ ) $^+$ .

Стадия 2: 4-(3-(2,4-дихлорфенил)пиразин-2-ил)анилин

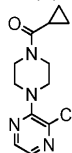
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (220 мг, 0,64 ммоль), с применением порошка железа (177 мг, 3,18 ммоль) и хлорида аммония (339 мг, 6,36 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 162 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  5,41 (s, 2H), 6,42 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,03 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,68 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 316 ( $M+H$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 49. 4-(3-(4-Аминофенил)пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил)(циклопропил)метанон



Стадия 1: 4-(3-хлорпиразин-2-ил)пиперазин-1-ил)(циклопропил)метанон



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (100 мг, 0,67 ммоль) с трифторацетатной солью циклопропил(пиперазин-1-ил)метанона (180 мг, 0,67 ммоль) с применением карбоната калия (93 мг, 0,67 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) при 80°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 7, получали 49 мг продукта;

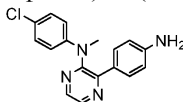
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,78-0,82 (m, 2H), 0,98-1,03 (m, 2H), 1,75-1,79 (m, 1H), 3,46-3,550 (m, 4H), 3,80-3,84 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 8,13 (s, 1H).

Стадия 2: 4-(3-(4-аминофенил)пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил)(циклопропил)метанон

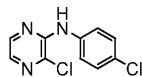
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (250 мг, 0,93 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (246 мг, 1,13 ммоль) с применением карбоната калия (389 мг, 2,81 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (77 мг, 0,09 ммоль) в смеси ДМСО и воды (16 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 198 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  0,68-0,72 (m, 4H), 1,95-1,99 (m, 1H), 3,07-3,12 (m, 4H), 3,51-3,55 (m, 2H), 3,70-3,74 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 6,62 (d,  $J=6,9$  Гц, 2H), 7,71 (d,  $J=6,9$  Гц, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,12 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 324 ( $M+H$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 50. 3-(4-Аминофенил)-N-(4-хлорфенил)-N-метилпиразин-2-амин



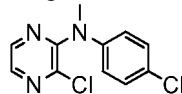
## Стадия 1: 3-хлор-N-(4-хлорфенил)пиразин-2-амин



В раствор 4-хлоранилина (645 мг, 5,06 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) при перемешивании добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (1 М, 5,0 мл, 5,06 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь в течение 30 мин при указанной температуре. В реакционную смесь медленно добавляли раствор 2,3-дихлорпиразина (503 мг, 3,38 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакцию гасили водным раствором хлорида аммония (10 мл) и разбавляли смесь водой (10 мл). Водную смесь экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Удаляли растворитель при пониженном давлении и очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 63 мг титульного продукта;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,36 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,72 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,92 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 240 (M+H)<sup>+</sup>, 242 (M+2H)<sup>+</sup>.

## Стадия 2: 3-хлор-N-(4-хлорфенил)-N-метилпиразин-2-амин



В перемешиваемую суспензию промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (1,06 г, 4,43 ммоль), в ДМФ (5,0 мл) добавляли гидрид натрия (60% (мас./мас.), 213 мг, 5,32 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь в течение 10-15 мин при КТ. В реакционную смесь добавляли метилиодид (333 мкл, 5,32 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакцию гасили водным раствором хлорида аммония (20 мл) и разбавляли смесь водой (10 мл). Водную смесь экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Удаляли растворитель при пониженном давлении с получением 723 мг титульного продукта;

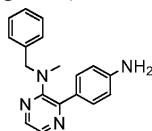
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,38 (s, 3H), 7,02 (d, J=9,0 Гц, 2H), 7,35 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,43 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 254 (M)<sup>+</sup>.

## Стадия 3: 3-(4-аминофенил)-N-(4-хлорфенил)-N-метилпиразин-2-амин

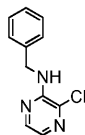
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (203 мг, 0,78 ммоль), с 4-аминофенилбороновой кислотой (280 мг, 0,96 ммоль) с применением карбоната натрия (254 мг, 2,39 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (59 мг, 0,08 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 143 мг продукта;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,22 (s, 3H), 5,40 (шир.s, 2H), 6,43 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,70 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,10 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,40 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,38 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 311 (M+H)<sup>+</sup>.

## Промежуточное соединение 51. 3-(4-аминофенил)-N-бензил-N-метилпиразин-2-амин



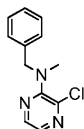
## Стадия 1: N-бензил-3-хлорпиразин-2-амин



В раствор 2,3-дихлорпиразина (1,0 г, 6,71 ммоль) и бензиламина (880 мкл, 8,05 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при перемешивании добавляли триэтиламин (1,4 мл, 10,07 ммоль) и нагревали смесь в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли этилацетатом (50 мл). Органический экстракт промывали 1 н. HCl (50 мл), затем солевым раствором (30 мл). Концентрировали органический слой при пониженном давлении и очищали полученный таким образом остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 613 мг титульного продукта;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 4,57 (d, J=6,3 Гц, 2H), 7,19-7,31 (m, 5H), 7,55 (s, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,96 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 220 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадия 2: N-бензил-3-хлор-N-метилпиразин-2-амин



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного

на стадии 1 (599 мг, 2,72 ммоль), с метилиодидом (205 мкл, 3,27 ммоль) в присутствии гидрида натрия (60% (мас./мас.), 130 мг, 3,27 ммоль) согласно способу, описанному на стадии 2 получения промежуточного соединения 50, получали 573 мг продукта;

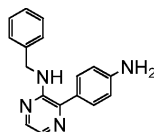
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,92 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 7,25-7,38 (m, 5H), 7,91 (s, 1H), 8,21 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 234 (M+H) $^+$ .

Стадия 3: 3-(4-аминофенил)-N-бензил-N-метилпиразин-2-амин

Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (333 мг, 1,42 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (498 мг, 1,71 ммоль) с применением карбоната натрия (452 мг, 4,27 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (52 мг, 0,07 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 270 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,59 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,60 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,10 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,53 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,03 (s, 1H).

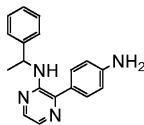
Промежуточное соединение 52. 3-(4-Аминофенил)-N-бензилпиразин-2-амин



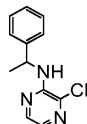
Указанное соединение получали путем взаимодействия N-бензил-3-хлорпиразин-2-амин (стадия 1 получения промежуточного соединения 51) (203 мг, 0,92 ммоль) с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (323 мг, 1,10 ммоль) с применением карбоната натрия (294 мг, 2,77 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (66 мг, 0,09 ммоль) в смеси ДМСО и воды (8,0 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 152 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  4,51 (d, J=6,0 Гц, 2H), 5,46 (шир.s, 2H), 6,67 (d, J=8,1 Гц, 2H), 6,74-6,78 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,40 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,79 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 277 (M+H) $^+$ .

Промежуточное соединение 53. 3-(4-Аминофенил)-N-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин



Стадия 1: 3-хлор-N-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (2,3 г, 15,4 ммоль) с DL-1-фенилэтанамин (2,16 мл, 17,0 ммоль) с применением N,N-диизопропилэтиламина (7,9 мл, 46 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 353 мг продукта;

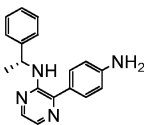
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,53 (d, J=6,9 Гц, 3H), 5,19-5,23 (m, 1H), 7,17-7,32 (m, 3H), 7,39 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

Стадия 2: 3-(4-аминофенил)-N-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин

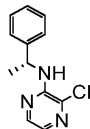
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (206 мг, 0,88 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (308 мг, 1,06 ммоль) с применением карбоната натрия (280 мг, 2,64 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (63 мг, 0,08 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 105 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,44 (d, J=5,4 Гц, 3H), 5,11-5,12 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 6,06-6,10 (m, 1H), 6,67 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,19-7,41 (m, 6H), 7,72 (s, 1H), 7,77 (s, 1H).

Промежуточное соединение 54. (R)-3-(4-аминофенил)-N-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин



## Стадия 1: (R)-3-хлор-N-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (503 мг, 3,37 ммоль) с (R)-(+)- $\alpha$ -метилбензиламином (430 мкл, 3,37 ммоль) с применением карбоната калия (1,4 г, 10,1 ммоль) в ДМФ (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 243 мг продукта;

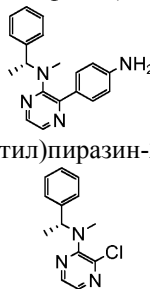
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,53 (d,  $J=6,9$  Гц, 3H), 5,17-5,23 (m, 1H), 7,17-7,32 (m, 4H), 7,39 (d,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,94 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 234 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## Стадия 2: (R)-3-(4-аминофенил)-N-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин

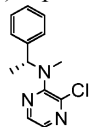
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (232 мг, 0,99 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (435 мг, 1,49 ммоль) с применением карбоната натрия (370 мг, 3,49 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (71 мг, 0,09 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 210 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,45 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H), 5,12-5,18 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 6,09 (d,  $J=6,9$  Гц, 1H), 6,67 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,18 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,28 (t,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,34-7,44 (m, 4H), 7,72 (s, 1H), 7,77 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 291 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## Промежуточное соединение 55. (R)-3-(4-аминофенил)-N-метил-N-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин



## Стадия 1: (R)-3-хлор-N-метил-N-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин



Указанное соединение получали путем взаимодействия (R)-3-хлор-N-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин (стадия 1 получения промежуточного соединения 54) (503 мг, 2,15 ммоль) с метилиодидом (180 мкл, 2,79 ммоль) в присутствии гидроксида натрия (60% (мас./мас.), 103 мг, 2,58 ммоль) в ДМФ (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 2 получения промежуточного соединения 50, получали 323 мг продукта;

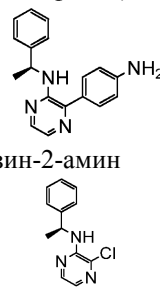
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,56 (d,  $J=6,9$  Гц, 3H), 2,66 (s, 3H), 5,40-5,44 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 5H), 7,93 (s, 1H), 8,31 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 248 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## Стадия 2: (R)-3-(4-аминофенил)-N-метил-N-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин

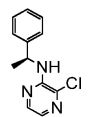
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (302 мг, 1,22 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (530 мг, 1,82 ммоль) с применением карбоната натрия (388 мг, 3,65 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (44 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 183 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,42 (d,  $J=6,9$  Гц, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,22-5,26 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,60 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,12 (d,  $J=5,7$  Гц, 2H), 7,19-7,28 (m, 3H), 7,48 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,02 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 305 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## Промежуточное соединение 56. (S)-3-(4-Аминофенил)-N-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин



## Стадия 1: (S)-3-хлор-N-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (2,0 г, 13,4 ммоль) с (S)-(-)- $\alpha$ -метилбензиламином (4,56 мл, 20,13 ммоль) с применением карбоната калия (5,56 г, 40,2 ммоль) в ДМФ (30 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51,

получали 2,3 г продукта;

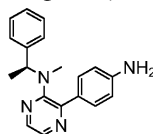
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,53 (d,  $J=6,9$  Гц, 3H), 5,16-5,23 (m, 1H), 7,17-7,32 (m, 4H), 7,39 (d,  $J=7,5$  Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,94 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 234 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 2: (S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин

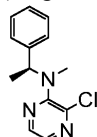
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (250 мг, 1,07 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (374 мг, 1,28 ммоль) с применением карбоната натрия (340 мг, 3,20 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (38 мг, 0,05 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 190 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,45 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H), 5,12-5,16 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 6,12 (d,  $J=6,9$  Гц, 1H), 6,67 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,19 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,28 (t,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,78 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 291 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 57. (S)-3-(4-аминофенил)-N-метил-N-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин



Стадия 1: (S)-3-хлор-N-метил-N-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин



Указанное соединение получали путем взаимодействия (S)-3-хлор-N-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин (стадия 1 получения промежуточного соединения 56) (503 мг, 2,15 ммоль) с метилиодидом (180 мкл, 2,79 ммоль) в присутствии гидрида натрия (60% (мас./мас.), 103 мг, 2,58 ммоль) в ДМФ (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 2 получения промежуточного соединения 50, получали 402 мг продукта;

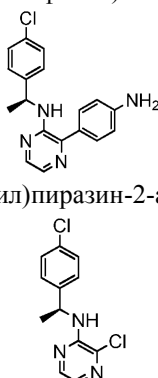
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,53 (d,  $J=6,9$  Гц, 3H), 2,63 (s, 3H), 5,37-5,42 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 5H), 7,91 (s, 1H), 8,19 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 248 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 2: (S)-3-(4-аминофенил)-N-метил-N-(1-фенилэтил)пиразин-2-амин

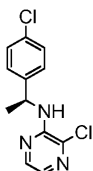
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (302 мг, 1,22 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (425 мг, 1,46 ммоль) с применением карбоната натрия (388 мг, 3,65 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (44 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 230 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,42 (d,  $J=6,9$  Гц, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,22-5,28 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,60 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,12 (d,  $J=6,9$  Гц, 2H), 7,20-7,28 (m, 3H), 7,50 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,02 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 305 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 58. (S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(4-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин



Стадия 1: (S)-3-хлор-N-(1-(4-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (320 мг, 2,15 ммоль) с (S)-1-(4-хлорфенил)этанамин (456 мкл, 3,22 ммоль) с применением карбоната калия (890 мг, 6,44 ммоль) в ДМФ (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 243 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,49 (d,  $J=7,2$  Гц, 3H), 5,13-5,17 (m, 1H), 7,32 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,39 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,54 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 269 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

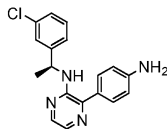
Стадия 2: (S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(4-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин

Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного

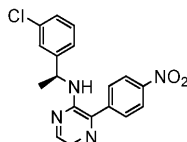
на стадии 1 (253 мг, 0,94 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (330 мг, 1,13 ммоль) с применением карбоната натрия (300 мг, 2,83 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (67 мг, 0,09 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 4:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 162 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,43 (d,  $J=6,9$  Гц, 3H), 5,08-5,12 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 6,24 (d,  $J=6,9$  Гц, 1H), 6,65 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,18 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,32 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,43 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,73 (d,  $J=7,5$  Гц, 2H), 8,31 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 325 ( $M+H$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 59. (S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(3-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин



Стадия 1: (S)-N-(1-(3-хлорфенил)этил)-3-(4-нитрофенил)пиразин-2-амин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (101 мг, 0,43 ммоль) с гидроклоридом (S)-1-(3-хлорфенил)этанамин (82 мг, 0,43 ммоль) с применением фторида цезия (268 мг, 1,71 ммоль) в ДМСО (6,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 106 мг продукта;

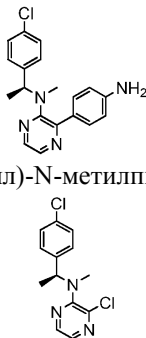
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,45 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H), 5,17-5,21 (m, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,23-7,35 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,02 (d,  $J=9,6$  Гц, 3H), 8,37 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H).

Стадия 2: (S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(3-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин

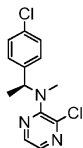
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (101 мг, 0,28 ммоль), с применением порошка железа (48 мг, 0,85 ммоль) и хлорида аммония (152 мг, 2,85 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 79 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,42 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H), 5,08-5,12 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 6,28-6,33 (m, 1H), 6,65-7,69 (m, 2H), 7,21-7,32 (m, 3H), 7,41-7,45 (m, 3H), 7,74 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H).

Промежуточное соединение 60. (S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(4-хлорфенил)этил)-N-метилпиразин-2-амин



Стадия 1: (S)-3-хлор-N-(1-(4-хлорфенил)этил)-N-метилпиразин-2-амин



Указанное соединение получали путем взаимодействия (S)-3-хлор-N-(1-(4-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин (стадия 1 получения промежуточного соединения 51) (371 мг, 1,38 ммоль) с метилиодидом (130 мкл, 2,08 ммоль) в присутствии гидрида натрия (60% (мас./мас.), 83 мг, 2,08 ммоль) согласно способу, описанному на стадии 2 получения промежуточного соединения 50, получали 352 мг продукта;

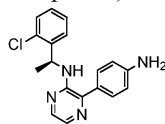
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,54 (d,  $J=6,9$  Гц, 3H), 2,66 (s, 3H), 5,35-5,40 (m, 1H), 7,34 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,40 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,22 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 283 ( $M+H$ ) $^+$ .

Стадия 2: (S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(4-хлорфенил)этил)-N-метилпиразин-2-амин

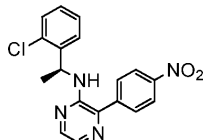
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (341 мг, 1,20 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (422 мг, 1,45 ммоль) с применением карбоната натрия (381 мг, 3,60 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (43 мг, 0,06 ммоль) в ДМСО (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 162 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,40 (d,  $J=6,9$  Гц, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,25-5,28 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,58 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,14 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,32 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,46 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,02 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 338 ( $M+H$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 61. (S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(2-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин



Стадия 1: (S)-N-(1-(2-хлорфенил)этил)-3-(4-нитрофенил)пиразин-2-амин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (202 мг, 0,86 ммоль) с гидрохлоридом (S)-1-(2-хлорфенил)этанамин (198 мг, 1,03 ммоль) с применением фторида цезия (390 мг, 2,57 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 219 мг продукта;

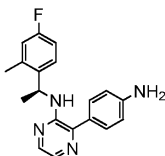
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,42 (d,  $J=6,9$  Гц, 3H), 5,42-5,49 (m, 1H), 7,05 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,38 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,48 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,03 (d,  $J=8,7$  Гц, 3H), 8,37 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H).

Стадия 2: (S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(2-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин

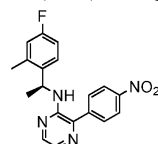
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (192 мг, 0,54 ммоль), с применением порошка железа (90 мг, 1,62 ммоль) и хлорида аммония (290 мг, 5,41 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 140 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,43 (d,  $J=6,9$  Гц, 3H), 5,37-5,45 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 6,33 (d,  $J=6,9$  Гц, 1H), 6,68 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,38 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,46 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,73 (d,  $J=5,1$  Гц, 2H); ХИАД-МС (m/z) 325 (M+H) $^+$ .

Промежуточное соединение 62. (S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(4-фтор-2-метилфенил)этил)пиразин-2-амин



Стадия 1: (S)-N-(1-(4-фтор-2-метилфенил)этил)-3-(4-нитрофенил)пиразин-2-амин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с гидрохлоридом (S)-1-(4-фтор-2-метилфенил)этанамин (197 мг, 1,03 ммоль) с применением фторида цезия (523 мг, 3,44 ммоль) в ДМСО (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 190 мг продукта;

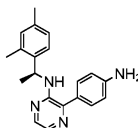
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,37 (d,  $J=7,5$  Гц, 3H), 2,42 (s, 3H), 5,26-5,30 (m, 1H), 6,88-6,95 (m, 3H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,95-8,01 (m, 3H), 8,36 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H); ИЭР-МС (m/z) 353 (M+H) $^+$ .

Стадия 2: (S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(4-фтор-2-метилфенил)этил)пиразин-2-амин

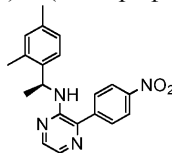
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (181 мг, 0,51 ммоль), с применением порошка железа (86 мг, 1,54 ммоль) и хлорида аммония (275 мг, 5,14 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 130 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,37 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,18-5,22 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 6,16 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,64 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,91-6,95 (m, 2H), 7,39 (d,  $J=8,1$  Гц, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,75 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 323 (M+H) $^+$ .

Промежуточное соединение 63. (S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(2,4-диметилфенил)этил)пиразин-2-амин



## Стадия 1: (S)-N-(1-(2,4-диметилфенил)этил)-3-(4-нитрофенил)пиразин-2-амин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с гидрохлоридом (S)-1-(2,4-диметилфенил)этанамин (176 мг, 0,95 ммоль) с применением фторида цезия (523 мг, 3,44 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 216 мг продукта;

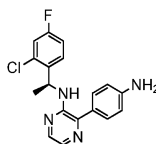
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,36 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 5,26-5,30 (m, 1H), 6,82-6,92 (m, 3H), 7,26 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,96 (d,  $J=8,7$  Гц, 3H), 8,36 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 349 ( $M+H$ ) $^+$ .

## Стадия 2: (S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(2,4-диметилфенил)этил)пиразин-2-амин

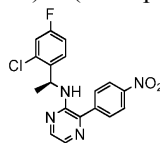
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (209 мг, 0,60 ммоль), с применением порошка железа (100 мг, 1,80 ммоль) и хлорида аммония (320 мг, 5,99 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 140 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,37 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 5,20-5,24 (m, 1H), 5,56 (шир.s, 2H), 5,97-6,02 (m, 1H), 6,67 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,92 (s, 2H), 7,23 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,38 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,78 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 319 ( $M+H$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 64. (S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)пиразин-2-амин



## Стадия 1: (S)-N-(1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)-3-(4-нитрофенил)пиразин-2-амин

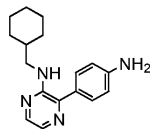


Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с гидрохлоридом (S)-1-(2-хлор-4-фторфенил)этанамин (217 мг, 1,03 ммоль) с применением фторида цезия (524 мг, 3,44 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 103 мг продукта. Продукт использовали в таком виде на следующей стадии без определения характеристик.

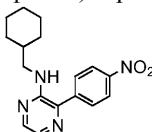
## Стадия 2: (S)-3-(4-аминофенил)-N-(1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)пиразин-2-амин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (98 мг, 0,26 ммоль), с применением порошка железа (44 мг, 0,79 ммоль) и хлорида аммония (140 мг, 2,63 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 62 мг продукта. Продукт использовали в таком виде на следующей стадии без определения характеристик.

## Промежуточное соединение 65. 3-(4-Аминофенил)-N-(циклогексилметил)пиразин-2-амин



## Стадия 1: N-(циклогексилметил)-3-(4-нитрофенил)пиразин-2-амин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с циклогексилметанамин (146 мг, 1,29 ммоль) с применением фторида цезия (392 мг, 2,58 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, опи-

санному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 121 мг продукта;

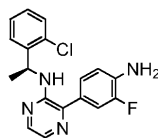
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  0,85-0,95 (m, 2H), 1,07-1,17 (m, 3H), 1,51-1,80 (m, 6H), 3,14 (t,  $J=6,6$  Гц, 2H), 6,64-6,68 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,90 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,33 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 311 (M-H) $^-$ .

Стадия 2: 3-(4-аминофенил)-N-(циклогексилметил)пиразин-2-амин

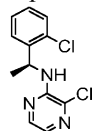
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (115 мг, 0,37 ммоль), с применением порошка железа (62 мг, 1,10 ммоль) и хлорида аммония (197 мг, 3,68 ммоль) в смеси этанола и воды (12 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 84 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  0,88-0,93 (m, 3H), 1,12-1,18 (m, 3H), 1,60-1,76 (m, 5H), 3,12 (t,  $J=5,7$  Гц, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,02-6,06 (m, 1H), 6,64 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,33 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,82 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 283 (M+H) $^+$ .

Промежуточное соединение 66. (S)-3-(4-амино-3-фторфенил)-N-(1-(2-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин



Стадия 1: (S)-3-хлор-N-(1-(2-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (130 мг, 0,87 ммоль) с гидрохлоридом (S)-1-(2-хлорфенил)этанамин (250 мг, 1,31 ммоль) с применением фторида цезия (530 мг, 3,48 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 159 мг продукта;

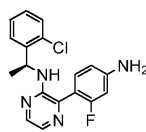
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,51 (d,  $J=6,9$  Гц, 3H), 5,42-5,47 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 3H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,92 (s, 1H).

Стадия 2: (S)-3-(4-амино-3-фторфенил)-N-(1-(2-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин

Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (151 мг, 0,56 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-амино-3-фторфенилбороновой кислоты (160 мг, 0,68 ммоль) с применением карбоната натрия (180 мг, 1,69 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (46 мг, 0,06 ммоль) в смеси ДМСО и воды (8,0 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 159 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,43 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H), 3,94 (s, 1H), 5,38-5,42 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 6,60 (d,  $J=6,6$  Гц, 1H), 6,83-6,91 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,46 (d,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,72-7,78 (m, 2H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 343 (M+H) $^+$ .

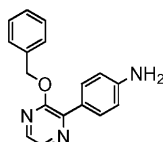
Промежуточное соединение 67. (S)-3-(4-Амино-2-фторфенил)-N-(1-(2-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин



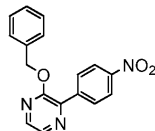
Указанное соединение получали путем взаимодействия (S)-3-хлор-N-(1-(2-хлорфенил)этил)пиразин-2-амин (стадия 1 получения промежуточного соединения 66) (206 мг, 0,77 ммоль) с пинаколовым эфиром 4-амино-2-фторфенилбороновой кислоты (273 мг, 1,15 ммоль) с применением карбоната натрия (244 мг, 2,30 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (63 мг, 0,08 ммоль) в смеси ДМСО и воды (10 мл, 3:1) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 149 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,37 (d,  $J=6,9$  Гц, 3H), 5,38-5,43 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 6,27 (d,  $J=6,6$  Гц, 1H), 6,39-6,51 (m, 2H), 7,09-7,23 (m, 3H), 7,35 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,81 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 343 (M+H) $^+$ .

Промежуточное соединение 68. 4-(3-(Бензилокси)пиразин-2-ил)анилин



## Стадия 1: 2-(бензилокси)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (109 мг, 0,46 ммоль) с бензиловым спиртом (72 мкл, 0,69 ммоль) с применением фторида цезия (280 мг, 1,84 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 96 мг продукта;

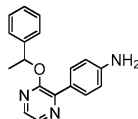
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  5,52 (s, 2H), 7,36-7,40 (m, 3H), 7,45-7,49 (m, 2H), 8,31-8,35 (m, 5H), 8,44 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 308 (M+H) $^+$ .

## Стадия 2: 4-(3-(бензилокси)пиразин-2-ил)анилин

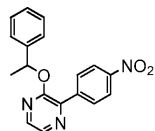
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (89 мг, 0,29 ммоль), с применением порошка железа (49 мг, 0,87 ммоль) и хлорида аммония (155 мг, 2,89 ммоль) в смеси этанола и воды (12 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 72 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  5,46 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,58 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,36-7,41 (m, 3H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,85 (d, J=8,4 Гц, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,20 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 278 (M+H) $^+$ .

## Промежуточное соединение 69. 4-(3-(1-Фенилэтоксипиразин-2-ил)анилин



## Стадия 1: 2-(4-Нитрофенил)-3-(1-фенилэтоксипиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с 1-фенилэтанолом (156 мкл, 1,29 ммоль) с применением фторида цезия (392 мг, 2,58 ммоль) в ДМСО (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 196 мг продукта;

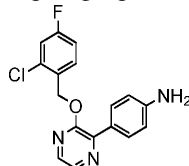
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,64 (d, J=6,3 Гц, 3H), 6,28-6,32 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 3H), 7,42 (d, J=6,9 Гц, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,35 (s, 5H); ХИАД-МС (m/z) 322 (M+H) $^+$ .

## Стадия 2: 4-(3-(1-фенилэтоксипиразин-2-ил)анилин

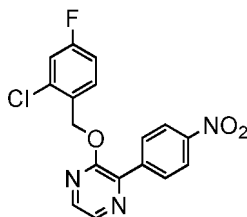
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (189 мг, 0,59 ммоль), с применением порошка железа (99 мг, 1,76 ммоль) и хлорида аммония (315 мг, 5,88 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 141 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,63 (d, J=6,3 Гц, 3H), 5,67 (шир.s, 2H), 6,25 (d, J=6,3 Гц, 1H), 6,64 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,24-7,43 (m, 5H), 7,92 (d, J=8,4 Гц, 3H), 8,14 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 292 (M+H) $^+$ .

## Промежуточное соединение 70. 4-(3-((2-Хлор-4-фторбензил)окси)пиразин-2-ил)анилин



## Стадия 1: 2-((2-хлор-4-фторбензил)окси)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с 2-хлор-4-фторбензиловым спиртом (152 мкл, 0,94 ммоль) с применением фторида цезия (261 мг, 1,72 ммоль) в ДМСО (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 261 мг продукта;

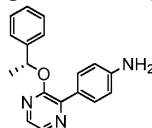
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,56 (s, 2H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,53 (d,  $J=9,3$  Гц, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H), 8,28-8,37 (m, 5H), 8,46 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 360 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 2: 4-(3-((2-хлор-4-фторбензил)окси)пиразин-2-ил)анилин

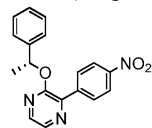
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (249 мг, 0,69 ммоль), с применением порошка железа (116 мг, 2,08 ммоль) и хлорида аммония (370 мг, 6,92 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 120 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5,49 (s, 2H), 5,58 (шир.s, 2H), 6,58 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,56 (d,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,64 (t,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,82 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,23 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 330 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 71. (R)-4-(3-(1-фенилэтокси)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: (R)-2-(4-нитрофенил)-3-(1-фенилэтокси)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с (R)-1-фенилэтанолом (109 мкл, 0,95 ммоль) с применением фторида цезия (326 мг, 2,15 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 211 мг продукта;

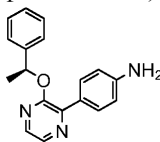
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,64 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 6,29 (d,  $J=6,3$  Гц, 1H), 7,23-7,36 (m, 3H), 7,42 (d,  $J=6,9$  Гц, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,35 (s, 5H).

Стадия 2: (R)-4-(3-(1-фенилэтокси)пиразин-2-ил)анилин

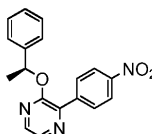
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (204 мг, 0,70 ммоль), с применением порошка железа (118 мг, 2,10 ммоль) и хлорида аммония (374 мг, 70,0 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 142 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,64 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 5,56 (шир.s, 2H), 6,25 (d,  $J=6,9$  Гц, 1H), 6,63 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,24-7,44 (m, 5H), 7,89-7,93 (m, 3H), 8,14 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 292 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 72. (S)-4-(3-(1-фенилэтокси)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: (S)-2-(4-нитрофенил)-3-(1-фенилэтокси)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с (S)-1-фенилэтанолом (114 мкл, 0,91 ммоль) с применением фторида цезия (325 мг, 2,15 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 130 мг продукта;

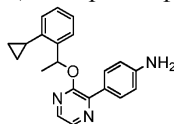
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,66 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 6,29-6,33 (m, 1H), 7,28 (d,  $J=6,9$  Гц, 1H), 7,35 (t,  $J=6,9$  Гц, 2H), 7,44 (d,  $J=7,2$  Гц, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,37 (s, 5H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 322 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Стадия 2: (S)-4-(3-(1-фенилэтокси)пиразин-2-ил)анилин

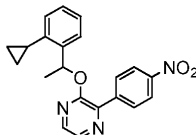
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (120 мг, 0,41 ммоль), с применением порошка железа (69 мг, 1,23 ммоль) и хлорида аммония (220 мг, 4,11 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 87 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,63 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 5,56 (s, 2H), 6,23-6,27 (m, 1H), 6,63 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 7,26 (d,  $J=6,9$  Гц, 1H), 7,34 (t,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,42 (d,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,89-7,93 (m, 3H), 8,14 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 292 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 73. 4-(3-(1-(2-Циклопропилфенил)этокси)пиазин-2-ил)анилин



Стадия 1: 2-(1-(2-циклопропилфенил)этокси)-3-(4-нитрофенил)пиазин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиазина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (400 мг, 1,69 ммоль) с 1-(2-циклопропилфенил)этанолом (275 мг, 1,69 ммоль) с применением фторида цезия (770 мг, 5,07 ммоль) в ДМСО (15 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 260 мг продукта;

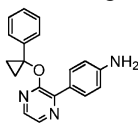
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  0,59-0,63 (m, 1H), 0,73-0,77 (m, 1H), 0,89-0,94 (m, 2H), 1,67 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 2,09-2,13 (m, 1H), 6,76-6,81 (m, 1H), 7,00-7,03 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,31-7,35 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,33-8,37 (m, 5H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 362 ( $M+H$ ) $^+$ .

Стадия 2: 4-(3-(1-(2-циклопропилфенил)этокси)пиазин-2-ил)анилин

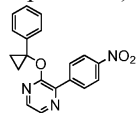
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (200 мг, 0,55 ммоль), с применением порошка железа (92 мг, 1,65 ммоль) и хлорида аммония (296 мг, 5,53 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 140 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  0,60-0,64 (m, 1H), 0,74-0,78 (m, 1H), 0,90-0,95 (m, 2H), 1,64 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 2,11-2,15 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 6,64 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 6,72-6,76 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,89-7,96 (m, 3H), 8,12 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 332 ( $M+H$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 74. 4-(3-(1-Фенилциклопропокси)пиазин-2-ил)анилин



Стадия 1: 2-(4-нитрофенил)-3-(1-фенилциклопропокси)пиазин



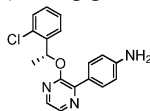
Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиазина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (151 мг, 0,64 ммоль) с 1-фенилциклопропанолом (129 мг, 0,96 ммоль) с применением фторида цезия (389 мг, 2,56 ммоль) в ДМСО (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 76 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,39-1,43 (m, 2H), 1,49-1,53 (m, 2H), 7,20-7,28 (m, 5H), 8,21 (s, 1H), 8,30-8,41 (m, 5H).

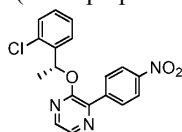
Стадия 2: 4-(3-(1-фенилциклопропокси)пиазин-2-ил)анилин

Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (72 мг, 0,22 ммоль), с применением порошка железа (36 мг, 0,64 ммоль) и хлорида аммония (116 мг, 2,16 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 65 мг продукта. Продукт использовали в таком виде на следующей стадии без определения характеристик.

Промежуточное соединение 75. (R)-4-(3-(1-(2-хлорфенил)этокси)пиазин-2-ил)анилин



Стадия 1: (R)-2-(1-(2-хлорфенил)этокси)-3-(4-нитрофенил)пиазин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиазина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (300 мг, 1,27 ммоль) с (R)-1-(2-хлорфенил)этанолом (209 мг, 1,33 ммоль) с применением фторида цезия (580 мг, 3,82 ммоль) в ДМСО (10 мл) согласно способу, опи-

санному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 374 мг продукта;

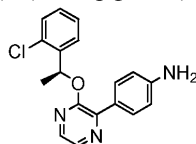
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,66 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 6,50-6,54 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 3H), 7,44-7,49 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,38 (s, 4H).

Стадия 2: (R)-4-(3-(1-(2-хлорфенил)этокси)пиразин-2-ил)анилин

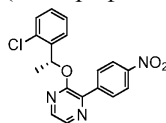
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (366 мг, 1,03 ммоль), с применением порошка железа (172 мг, 3,08 ммоль) и хлорида аммония (550 мг, 10,28 ммоль) в смеси этанола и воды (25 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 230 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,64 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 5,58 (s, 2H), 6,45-6,50 (m, 1H), 6,64 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 2H), 7,90-7,95 (m, 3H), 8,15 (s, 1H).

Промежуточное соединение 76. (S)-4-(3-(1-(2-хлорфенил)этокси)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: (S)-2-(1-(2-хлорфенил)этокси)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (300 мг, 1,27 ммоль) с (S)-1-(2-хлорфенил)этанолом (209 мг, 1,33 ммоль) с применением фторида цезия (580 мг, 3,82 ммоль) в ДМСО (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 398 мг продукта;

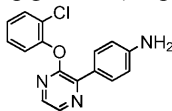
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,66 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 6,50-6,54 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,38 (s, 5H).

Стадия 2: (S)-4-(3-(1-(2-хлорфенил)этокси)пиразин-2-ил)анилин

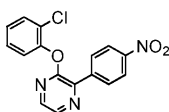
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (392 мг, 1,10 ммоль), с применением порошка железа (185 мг, 3,30 ммоль) и хлорида аммония (589 мг, 11,01 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 246 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,64 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 5,57 (s, 2H), 6,44-6,48 (m, 1H), 6,64 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,89-7,95 (m, 3H), 8,14 (s, 1H).

Промежуточное соединение 77. 4-(3-(2-Хлорфенокси)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: 2-(2-хлорфенокси)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (200 мг, 0,85 ммоль) с 2-хлорфенолом (131 мг, 1,02 ммоль) с применением карбоната цезия (415 мг, 1,27 ммоль) в ДМСО (5,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 151 мг продукта;

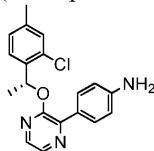
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,34-7,40 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,63 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,41 (s, 4H), 8,60 (s, 1H).

Стадия 2: 4-(3-(2-хлорфенокси)пиразин-2-ил)анилин

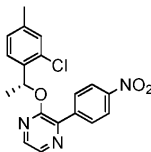
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (151 мг, 0,46 ммоль), с применением порошка железа (129 мг, 2,30 ммоль) и хлорида аммония (247 мг, 4,61 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 89 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  5,62 (s, 2H), 6,66 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,61 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,90-7,97 (m, 3H), 8,35 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 298 ( $M+H$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 78. (R)-4-(3-(1-(2-хлор-4-метилфенил)этокси)пиазин-2-ил)анилин



Стадия 1: (R)-2-(1-(2-хлор-4-метилфенил)этокси)-3-(4-нитрофенил)пиазин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиазина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с (R)-1-(2-хлор-4-метилфенил)этанолом (147 мг, 0,86 ммоль) с применением фторида цезия (392 мг, 2,58 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 161 мг продукта;

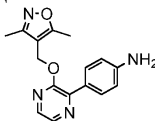
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,64 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 2,26 (s, 3H), 6,46-6,50 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,37 (s, 5H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 370 ( $M+H$ ) $^+$ .

Стадия 2: (R)-4-(3-(1-(2-хлор-4-метилфенил)этокси)пиазин-2-ил)анилин

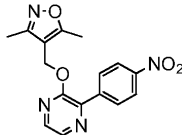
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (188 мг, 0,51 ммоль), с применением порошка железа (85 мг, 1,52 ммоль) и хлорида аммония (272 мг, 5,08 ммоль) в смеси этанола и воды (12 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 140 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,61 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 2,25 (s, 3H), 5,55 (s, 2H), 6,41-6,45 (m, 1H), 6,63 (d,  $J=6,9$  Гц, 2H), 7,12 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,87-7,91 (m, 3H), 8,13 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 340 ( $M+H$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 79. 4-(3-((3,5-Диметилизоксазол-4-ил)метокси)пиазин-2-ил)анилин



Стадия 1: 3,5-диметил-4-(((3-(4-нитрофенил)пиазин-2-ил)окси)метил)изоксазол



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиазина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (112 мг, 0,48 ммоль) с (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метанолом (61 мг, 0,48 ммоль) с применением фторида цезия (216 мг, 1,43 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 109 мг продукта;

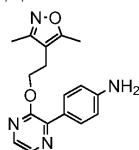
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  2,22 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 8,22 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 8,32-8,38 (m, 3H), 8,43 (s, 1H).

Стадия 2: 4-(3-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метокси)пиазин-2-ил)анилин

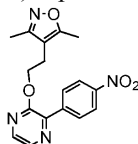
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (102 мг, 0,31 ммоль), с применением порошка железа (52 мг, 0,94 ммоль) и хлорида аммония (167 мг, 3,13 ммоль) в смеси этанола и воды (12 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 56 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  2,23 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,57 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,79 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,21 (s, 1H).

Промежуточное соединение 80. 4-(3-(2-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)этокси)пиазин-2-ил)анилин



Стадия 1: 3,5-диметил-4-(2-((3-(4-нитрофенил)пиразин-2-ил)окси)этил)изоксазол



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с 2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)этанолом (121 мг, 0,86 ммоль) с применением фторида цезия (392 мг, 2,58 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 149 мг продукта;

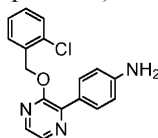
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  2,10 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,84 (t,  $J=6,6$  Гц, 2H), 4,51 (t,  $J=6,6$  Гц, 2H), 8,18 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 8,28-8,33 (m, 3H), 8,40 (s, 1H).

Стадия 2: 4-(3-(2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)этокси)пиразин-2-ил)анилин

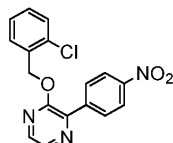
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (141 мг, 0,41 ммоль), с применением порошка железа (70 мг, 1,24 ммоль) и хлорида аммония (221 мг, 4,14 ммоль) в смеси этанола и воды (12 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 121 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  2,14 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,83 (t,  $J=6,6$  Гц, 2H), 4,45 (t,  $J=6,6$  Гц, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,58 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,71 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,16 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 311 ( $M+H$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 81. 4-(3-((2-хлорбензил)окси)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: 2-((2-хлорбензил)окси)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с 2-хлорбензиловым спиртом (123 мг, 0,86 ммоль) с применением фторида цезия (392 мг, 2,58 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 110 мг продукта;

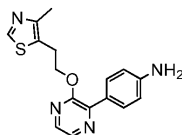
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  5,59 (s, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 2H), 8,28-8,32 (m, 5H), 8,46 (s, 1H).

Стадия 2: 4-(3-((2-хлорбензил)окси)пиразин-2-ил)анилин

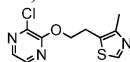
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (101 мг, 0,29 ммоль), с применением порошка железа (49 мг, 0,88 ммоль) и хлорида аммония (158 мг, 2,95 ммоль) в смеси этанола и воды (12 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 78 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  5,52 (s, 4H), 6,58 (d,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,83 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,22 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 312 ( $M+H$ ) $^+$ .

Промежуточное соединение 82. 4-(3-(2-(4-метилтиазол-5-ил)этокси)пиразин-2-ил)анилин



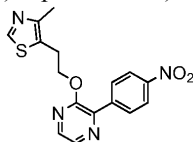
Стадия 1: 5-(2-((3-хлорпиразин-2-ил)окси)этил)-4-метилтиазол



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиразина (200 мг, 1,34 ммоль) с 2-(4-метилтиазол-5-ил)этанолом (230 мг, 1,61 ммоль) с применением фторида цезия (612 мг, 4,01 ммоль) в ДМСО (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 326 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,46 (s, 3H), 3,31 (t,  $J=6,3$  Гц, 2H), 4,55 (t,  $J=6,3$  Гц, 2H), 7,93-8,01 (m, 2H), 8,63 (s, 1H).

## Стадия 2: 4-метил-5-(2-((3-(4-нитрофенил)пиразин-2-ил)окси)этил)тиазол



Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (160 мг, 0,63 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-нитрофенилбороновой кислоты (187 мг, 0,75 ммоль) с применением карбоната калия (259 мг, 1,88 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (26 мг, 0,03 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) при КТ согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 96 мг продукта;

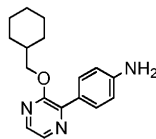
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  2,27 (s, 3H), 3,32 (t,  $J=6,3$  Гц, 2H), 4,61 (t,  $J=6,3$  Гц, 2H), 8,16 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 8,26-8,33 (m, 3H), 8,41 (s, 1H), 8,83 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 343 ( $M+H$ ) $^+$ .

## Стадия 3: 4-(3-(2-(4-метилтиазол-5-ил)этокси)пиразин-2-ил)анилин

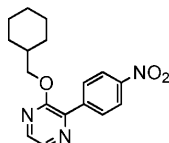
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (90 мг, 0,26 ммоль), с применением порошка железа (73 мг, 1,31 ммоль) и хлорида аммония (141 мг, 2,63 ммоль) в смеси этанола и воды (18 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 56 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  2,32 (s, 3H), 3,31 (t,  $J=6,3$  Гц, 2H), 4,54 (t,  $J=6,3$  Гц, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,56 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,73 (d,  $J=9,0$  Гц, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,84 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 313 ( $M+H$ ) $^+$ .

## Промежуточное соединение 83. 4-(3-(Циклогексилметокси)пиразин-2-ил)анилин



## Стадия 1: 2-(циклогексилметокси)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,86 ммоль) с циклогексилметанолом (99 мг, 0,86 ммоль) с применением фторида цезия (392 мг, 2,58 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 141 мг продукта;

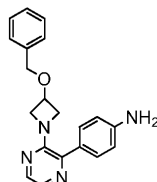
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,03-1,28 (m, 5H), 1,68-1,81 (m, 6H), 4,24 (d,  $J=5,7$  Гц, 2H), 8,25-8,32 (m, 2H), 8,33-8,41 (m, 4H).

## Стадия 2: 4-(3-(циклогексилметокси)пиразин-2-ил)анилин

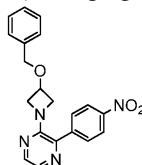
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (132 мг, 0,42 ммоль), с применением порошка железа (70 мг, 1,26 ммоль) и хлорида аммония (225 мг, 4,21 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 103 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,00-1,24 (m, 5H), 1,68-1,81 (m, 5H), 3,15-3,21 (m, 1H), 4,16 (d,  $J=3,9$  Гц, 2H), 5,51 (s, 2H), 6,61 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,83 (d,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,15 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 282 ( $M-H$ ) $^-$ .

## Промежуточное соединение 84. 4-(3-(3-(бензилокси)азетидин-1-ил)пиразин-2-ил)анилин



## Стадия 1: 2-(3-(бензилокси)азетидин-1-ил)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (162 мг, 0,69 ммоль) с гидроклоридом 3-(бензилокси)азетидина (151 мг, 0,76 ммоль) с применением фторида цезия (418 мг, 2,75 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 217 мг продукта;

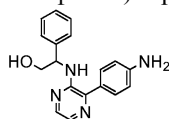
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,52-3,59 (m, 2H), 3,84-3,92 (m, 2H), 4,33-4,39 (m, 3H), 7,27-7,31 (m, 5H), 7,83 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,31 (d, J=8,4 Гц, 2H); ИЭР-МС (m/z) 363 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: 4-(3-(3-(бензилокси)азетидин-1-ил)пиразин-2-ил)анилин

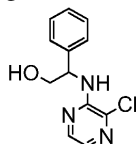
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (209 мг, 0,57 ммоль), с применением порошка железа (97 мг, 1,72 ммоль) и хлорида аммония (308 мг, 5,76 ммоль) в смеси этанола и воды (10 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 161 мг продукта;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,32-3,57 (m, 2H), 3,86-3,91 (m, 2H), 4,34-4,37 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,61 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,28-7,32 (m, 7H), 7,96 (s, 2H); ИЭР-МС (m/z) 333 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 85. 2-((3-(4-Аминофенил)пиразин-2-ил)амино)-2-фенилэтанол



Стадия 1: 2-((3-хлорпиразин-2-ил)амино)-2-фенилэтанол



Смесь 2,3-дихлорпиразина (1,0 г, 6,71 ммоль) и (±)-2-амино-2-фенилэтанола (1,02 г, 7,45 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) кипятили при температуре обратной конденсации в течение ночи. Смесь охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водой (30 мл), затем соевым раствором (40 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 548 мг целевого продукта;

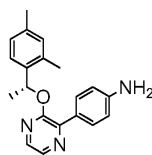
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,60-3,65 (m, 1H), 3,86-3,91 (m, 1H), 4,96-5,02 (m, 1H), 5,63 (шир.s, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,62 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

Стадия 2: 2-((3-(4-аминофенил)пиразин-2-ил)амино)-2-фенилэтанол

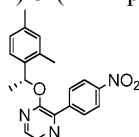
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (200 мг, 0,80 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (210 мг, 0,96 ммоль) с применением карбоната натрия (255 мг, 2,40 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (65 мг, 0,08 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) при 80°C согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 127 мг продукта;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 3,34-3,42 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 1H), 4,80-4,84 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,56-5,58 (m, 1H), 6,01 (шир.s, 1H), 6,62 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,29 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,32-7,36 (m, 5H), 7,75 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).

Промежуточное соединение 86. (R)-4-(3-(1-(2,4-диметилфенил)этокси)пиразин-2-ил)анилин



Стадия 1: (R)-2-(1-(2,4-диметилфенил)этокси)-3-(4-нитрофенил)пиразин



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2-хлор-3-(4-нитрофенил)пиразина (стадия 1 получения промежуточного соединения 11) (203 мг, 0,85 ммоль) с (R)-1-(2,4-диметилфенил)этанолом (128 мг, 0,85 ммоль) с применением фторида цезия (386 мг, 2,54 ммоль) в ДМСО (8,0 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 51, получали 123 мг продукта;

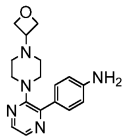
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,60 (d, J=6,3 Гц, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 6,35-6,42 (m, 1H), 6,91-6,96 (m, 2H), 7,23 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,29-8,36 (m, 5H); ХИАД-МС (m/z) 350 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: (R)-4-(3-(1-(2,4-диметилфенил)этокси)пиперазин-2-ил)анилин

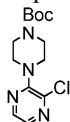
Указанное соединение получали путем восстановления промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (117 мг, 0,33 ммоль), с применением порошка железа (56 мг, 1,00 ммоль) и хлорида аммония (180 мг, 3,34 ммоль) в смеси этанола и воды (12 мл, 5:1) согласно способу, описанному на стадии 4 получения промежуточного соединения 9, получали 72 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,58 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 5,52 (s, 2H), 6,33-6,37 (m, 1H), 6,63 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 6,93-6,99 (m, 2H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

Промежуточное соединение 87. 4-(3-(4-(Оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиперазин-2-ил)анилин



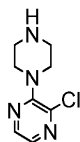
Стадия 1: трет-бутил-4-(3-хлорпиперазин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат



Указанное соединение получали путем взаимодействия 2,3-дихлорпиперазина (500 мг, 3,35 ммоль) с трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилатом (625 мг, 3,35 ммоль) в диметилацетамиде (10 мл) согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 7, получали 882 мг продукта;

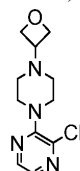
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,48 (s, 9H), 3,39-3,45 (m, 4H), 3,57-3,60 (m, 4H), 7,91 (s, 1H), 8,11 (s, 1H).

Стадия 2: 2-хлор-3-(пиперазин-1-ил)пиперазин



В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (870 мг, 2,92 ммоль), в дихлорметане (10 мл) при  $0^\circ\text{C}$  при перемешивании добавляли трифторуксусную кислоту (4,0 мл) и перемешивали смесь в течение 6 часов при КТ. Реакционную смесь подщелачивали (pH 10) 50% водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали водную смесь дихлорметаном ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и соевым раствором (50 мл). Удаляли растворитель в вакууме с получением 378 мг титульного продукта; ХИАД-МС ( $m/z$ ) 199 ( $M+H$ ) $^+$ .

Стадия 3: 2-хлор-3-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиперазин



Смесь промежуточного соединения, полученного на стадии 2 (378 мг, 1,90 ммоль), 3-оксетанона (205 мг, 2,85 ммоль) и каталитического количества уксусной кислоты в 1,2-дихлорэтане (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при КТ. В реакционную смесь добавляли триацетоксиборгидрид натрия (806 мг, 3,85 ммоль) и оставляли перемешиваться на ночь при КТ. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия ( $2 \times 30$  мл), затем соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 273 мг титульного продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,52-2,56 (m, 4H), 3,52-3,62 (m, 5H), 4,65-3,73 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 8,11 (s, 2H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 255 ( $M+H$ ) $^+$ .

Стадия 4: 4-(3-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиперазин-2-ил)анилин

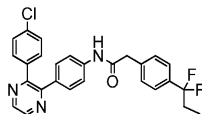
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения, полученного на стадии 3 (255 мг, 1,00 ммоль), с пинаколовым эфиром 4-аминофенилбороновой кислоты (263 мг, 1,20 ммоль) с применением карбоната калия (415 мг, 3,00 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (82 мг, 0,10 ммоль) в смеси ДМСО и воды (12 мл, 3:1) при  $80^\circ\text{C}$  согласно способу, описанному на стадии 1 получения промежуточного соединения 1, получали 123 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,28-2,32 (m, 3H), 3,08-3,12 (m, 4H), 3,37-3,46 (m, 2H), 4,41 (t,  $J=5,7$  Гц, 2H), 4,52 (t,  $J=6,3$  Гц, 2H), 5,42 (шир.s, 2H), 6,60 (d,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,65 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,09 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 312 ( $M+H$ ) $^+$ .

## Примеры

Соединения, приведенные в примерах, получали согласно способам, описанным ниже:

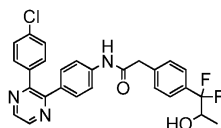
Способ А. Получение N-(4-(3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида (пример 1)



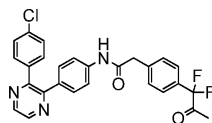
В раствор промежуточного соединения 1 (92 мг, 0,32 ммоль) и промежуточного соединения 2 (70 мг, 0,32 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) при 0°C при перемешивании добавляли N,N'-диизопропилэтиламин (160 мкл, 0,97 ммоль), затем ангидрид пропилфосфоновой кислоты (50% в EtOAc, 194 мкл, 0,65 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (75 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 53 мг продукта;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,88 (t, J=7,2 Гц, 3H), 2,15-2,26 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,29-7,45 (m, 10H), 7,56 (d, J=8,7 Гц, 2H), 8,66 (d, J=8,7 Гц, 2H), 10,32 (s, 1H); ХИАД-МС (m/z) 477 (M+H)<sup>+</sup>.

Способ В. Получение N-(4-(3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида (пример 2)



Стадия 1: N-(4-(3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-оксопропил)фенил)ацетамид



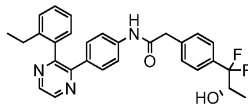
Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения 1 (133 мг, 0,47 ммоль) и промежуточного соединения 3 (120 мг, 0,52 ммоль) с применением N,N'-диизопропилэтиламина (269 мкл, 1,57 ммоль) и ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50% в EtOAc, 624 мкл, 1,05 ммоль) в ДМФ (5,0 мл) при КТ согласно способу, описанному в способе А, получали 143 мг продукта; ХИАД-МС (m/z) 492 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадия 2: N-(4-(3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамид

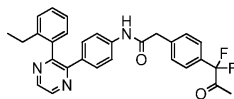
В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (134 мг, 0,27 ммоль), в метаноле (5,0 мл) при 0°C при перемешивании добавляли боргидрид натрия (125 мг, 0,32 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водн. хлоридом аммония (20 мл), выливали смесь в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (70 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 64 мг продукта;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,07 (d, J=5,7 Гц, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,99-4,06 (m, 1H), 5,51 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,1 Гц, 3H), 7,39-7,45 (m, 7H), 7,56 (d, J=8,1 Гц, 2H), 8,67 (d, J=3,9 Гц, 2H), 10,34 (s, 1H); ИЭР-МС (m/z) 494 (M+H)<sup>+</sup>.

Способ С. Получение (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида (пример 52)



Стадия 1: 2-(4-(1,1-дифтор-2-оксопропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид

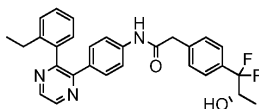


Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения 39 (60 мг, 0,22 ммоль) и промежуточного соединения 3 (50 мг, 0,22 ммоль) с применением N,N'-диизопропилэтиламина (113 мкл, 0,66 ммоль) и ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50% в EtOAc, 263 мкл, 0,44 ммоль) в

ДМФ (6,0 мл) согласно способу, описанному в способе А, получали 103 мг продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,85 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 2,26 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 7,16-7,30 (m, 5H), 7,43-7,52 (m, 5H), 7,95 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

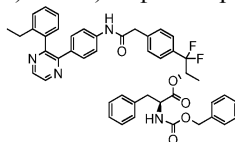
Стадия 2: (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид (неочищенный)



В раствор (R)-(+)-2-метил-CBS-оксаборолитина (1M в толуоле, 0,41 мл) [см.: (i) Corey E. J.; Helal C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1986-2012 (ii) Corey E. J.; Bakshi R. K.; Shibata S. J. *Am. Chem. Soc.* 1987, 109 (18), 5551-5553] в безводном ТГФ (10 мл) при перемешивании добавляли комплекс борана с диметилсульфидом (86 мкл, 0,91 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь в течение 20 мин при указанной температуре. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (400 мг, 0,82 ммоль), в ТГФ (10 мл) в течение 10 мин при 0°C. Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакцию гасили метанолом (10 мл) и концентрировали смесь при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением 371 мг титульного продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,85 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,06 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 2,26 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,01-4,05 (m, 1H), 5,50 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,14-7,34 (m, 6H), 7,36-7,49 (m, 6H), 8,67 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 10,28 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 488 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); хиральная чистота согласно ВЭЖХ: 84,85%.

Стадия 3: (S)-2-(4-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-фенилпропаноат)-1,1-дифторпропан-2-ил)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-фенилпропаноат



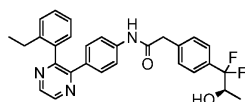
В раствор продукта, полученного на стадии 2 (300 мг, 0,62 ммоль), N-бензилоксикарбонил-L-фенилаланина (239 мг, 0,80 ммоль) и DIPEA (0,3 мл, 1,84 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при перемешивании добавляли ВОР (354 мг, 0,80 ммоль) и DMAP (38 мг, 0,31 ммоль) при 0°C. Полученную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл), водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали полученный таким образом остаток путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением 738 мг титульного продукта; ХИАД-МС ( $m/z$ ) 769 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Стадия 4: (S)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид

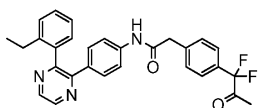
В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 3 (96 мг, 0,13 ммоль), в смеси ТГФ (3,0 мл), метанола (1,0 мл) и воды (1,0 мл) при перемешивании добавляли моногидрат гидроксида лития (16 мг, 0,38 ммоль) и перемешивали смесь при КТ в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением 38 мг титульного продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,85 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,05 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 2,26 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,02-4,05 (m, 1H), 5,49 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,16-7,34 (m, 6H), 7,39-7,49 (m, 6H), 8,66 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,27 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 488 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); хиральная чистота согласно ВЭЖХ: 97,34%.

Получение (R)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида (пример 53)



Стадия 1: 2-(4-(1,1-дифтор-2-оксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид

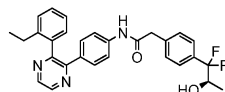


Указанное соединение получали путем взаимодействия промежуточного соединения 39 (60 мг, 0,22

ммоль) и промежуточного соединения 3 (50 мг, 0,22 ммоль) с применением N,N'-диизопропилэтиламина (113 мкл, 0,66 ммоль) и ангидрида пропилфосфоновой кислоты (50% в EtOAc, 263 мкл, 0,44 ммоль) в ДМФ (6,0 мл) согласно способу, описанному в способе А, получали 103 мг продукта в виде твердого вещества;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,85 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 2,26 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 7,16-7,30 (m, 5H), 7,43-7,52 (m, 5H), 7,95 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,29 (s, 1H).

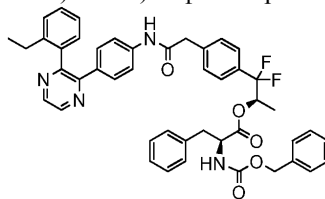
Стадия 2: (R)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пирозин-2-ил)фенил)ацетамид (неочищенный)



В раствор (S)-(+)-2-метил-CBS-оксаборолитина (1M в толуоле, 0,36 мл) [см.: (i) Corey E. J.; Helal C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1986-2012 (ii) Corey E. J.; Bakshi R. K.; Shibata S. J. *Am. Chem. Soc.* 1987, 109 (18), 5551-5553] в безводном ТГФ (10 мл) при перемешивании добавляли комплекс борана с диметилсульфидом (75 мкл, 0,79 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь в течение 20 мин при указанной температуре. В реакционную смесь по каплям добавляли раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 1 (350 мг, 0,72 ммоль), в ТГФ (5,0 мл) в течение 10 мин при 0°C. Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакцию гасили метанолом (10 мл) и концентрировали смесь при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением 338 мг титульного продукта;

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,85 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,06 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 2,26 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,01-4,05 (m, 1H), 5,50 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,14-7,34 (m, 6H), 7,36-7,49 (m, 6H), 8,67 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 10,28 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 488 ( $M+H$ ) $^+$ ; хиральная чистота согласно ВЭЖХ: 84,85%.

Стадия 3: (S)-(R)-1-(4-(2-((4-(3-(2-этилфенил)пирозин-2-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)-фенил)-1,1-дифторпропан-2-ил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-фенилпропаноат



В раствор продукта, полученного на стадии 2 (150 мг, 0,30 ммоль), N-бензилоксикарбонил-L-фенилаланина (120 мг, 0,40 ммоль) и DIPEA (0,16 мл, 0,92 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при перемешивании добавляли BOP (177 мг, 0,40 ммоль) и DMAP (19 мг, 0,15 ммоль) при 0°C. Полученную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали полученный таким образом остаток путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением 108 мг титульного продукта; ХИАД-МС ( $m/z$ ) 769 ( $M+H$ ) $^+$ .

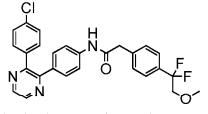
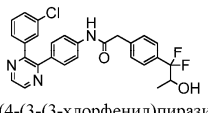
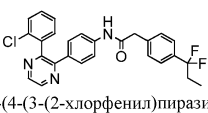
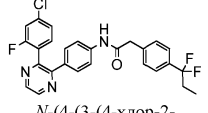
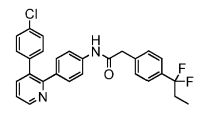
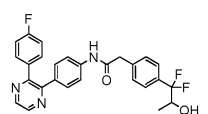
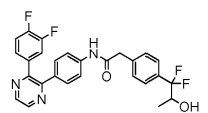
Стадия 4: (R)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)-пирозин-2-ил)фенил)ацетамид

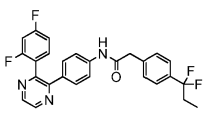
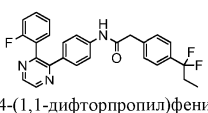
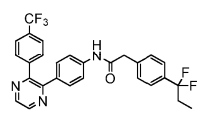
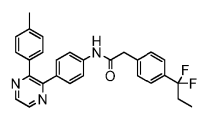
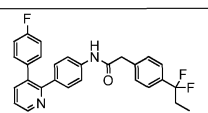
В раствор промежуточного соединения, полученного на стадии 3 (105 мг, 0,14 ммоль), в смеси ТГФ (3,0 мл), метанола (1,0 мл) и воды (1,0 мл) при перемешивании добавляли моногидрат гидроксида лития (17 мг, 0,40 ммоль) и перемешивали смесь при КТ в течение 30 мин. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением 48 мг титульного продукта в виде твердого вещества;

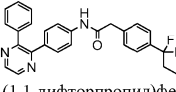
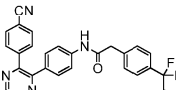
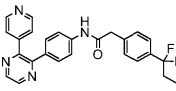
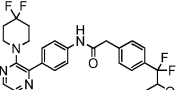
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,84 (t,  $J=7,8$  Гц, 3H), 1,06 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 2,26 (q,  $J=7,8$  Гц, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,01-4,05 (m, 1H), 5,50 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,14-7,34 (m, 6H), 7,40-7,49 (m, 6H), 8,66 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 10,28 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 488 ( $M+H$ ) $^+$ ; хиральная чистота согласно ВЭЖХ: 95,86%.

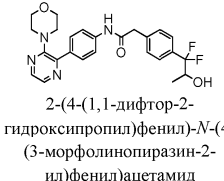
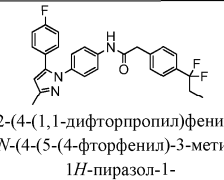
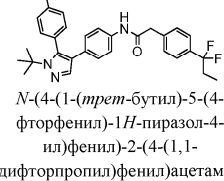
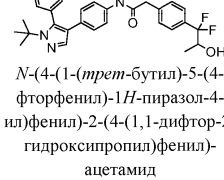
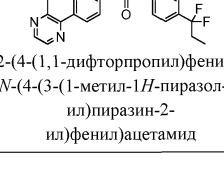
Химическое название, структура промежуточного соединения, способ получения и данные анализа соединений согласно примерам 3-51 и 54-99 приведены ниже в табл. 1.

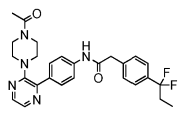
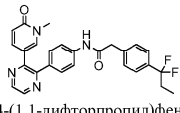
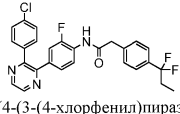
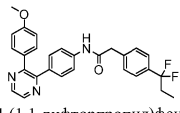
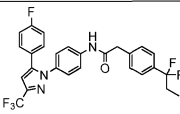
Таблица 1. Химическое название, структура промежуточного соединения, способ получения и данные анализа соединений согласно примеру 3-51 и 54-99

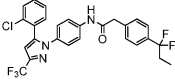
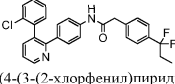
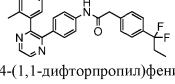
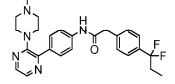
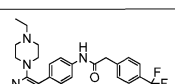
| Пример   | Химическое название и структура                                                                                                                                                                 | Пром. соед./ способ                              | Данные анализа                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пример 3 |  <p><i>N</i>-(4-(3-(4-хлорфенил)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)фенил)ацетамид</p>          | пром. соед. 1<br>и<br>пром. соед. 10<br>Способ А | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 3,35 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,88 (t, <i>J</i> = 13,8 Гц, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,39-7,52 (m, 7H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 3H), 8,67 (d, <i>J</i> = 3,9 Гц, 2H), 10,35 (s, 1H); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 494 (M+H) <sup>+</sup> .                                      |
| Пример 4 |  <p><i>N</i>-(4-(3-(3-хлорфенил)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамид</p>       | пром. соед. 3<br>и<br>пром. соед. 4<br>Способ В  | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,99-4,05 (m, 1H), 5,49 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,21-7,43 (m, 8H), 7,42-7,57 (m, 4H), 8,68 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 10,33 (s, 1H). ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 494 (M+H) <sup>+</sup> .                                                |
| Пример 5 |  <p><i>N</i>-(4-(3-(2-хлорфенил)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>                  | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 11<br>Способ А | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,87 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 2,13-2,20 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 7,26 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,40-7,51 (m, 10H), 8,67 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,27 (s, 1H); ИЭР-МС ( <i>m/z</i> ) 479 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                        |
| Пример 6 |  <p><i>N</i>-(4-(3-(4-хлор-2-фторфенил)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>          | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 12<br>Способ А | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 2,15-2,22 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 7,30-7,45 (m, 8H), 7,52-7,64 (m, 3H), 8,71 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 10,33 (s, 1H); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 497 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                      |
| Пример 7 |  <p><i>N</i>-(4-(3-(4-хлорфенил)пиридин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>                | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 14<br>Способ А | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,87 (t, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 2,12-2,19 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 7,14-7,20 (m, 4H), 7,33-7,45 (m, 9H), 7,74-7,77 (m, 1H), 8,63 (шир s, 1H), 10,25 (s, 1H); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 477 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                             |
| Пример 8 |  <p>2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(4-фторфенил)пирозин-2-ил)фенил)ацетамид</p>     | пром. соед. 3<br>и<br>пром. соед. 5<br>Способ В  | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,05 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,99-4,04 (m, 1H), 5,48 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 1H), 7,15 (t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,29-7,42 (m, 7H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 8,64 (d, <i>J</i> = 3,3 Гц, 2H), 10,31 (s, 1H); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 478 (M+H) <sup>+</sup> . |
| Пример 9 |  <p>2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(3,4-дифторфенил)пирозин-2-ил)фенил)ацетамид</p> | пром. соед. 3<br>и<br>пром. соед. 6<br>Способ В  | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,05 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,99-4,05 (m, 1H), 5,49 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,32-7,42 (m, 7H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,33 (s, 1H); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 496 (M+H) <sup>+</sup> .                    |

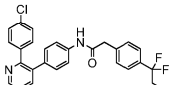
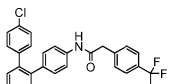
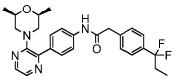
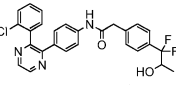
|           |                                                                                                                                                                                          |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пример 10 |  <p><i>N</i>-(4-(3-(2,4-дифторфенил)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>       | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 13<br>Способ А | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,87 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3Н), 2,09-2,20 (m, 2Н), 3,68 (s, 2Н), 7,13-7,22 (m, 2Н), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2Н), 7,42 (d, <i>J</i> = 3,3 Гц, 4Н), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2Н), 7,61-7,65 (m, 1Н), 8,69 (s, 1Н), 8,73 (s, 1Н), 10,31 (s, 1Н); ИЭР-МС ( <i>m/z</i> ) 480 (M+H) <sup>+</sup> . |
| Пример 11 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(2-фторфенил)пирозин-2-ил)фенил)ацетамид</p>           | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 15<br>Способ А | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,89 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 3Н), 2,11-2,27 (m, 2Н), 3,69 (s, 2Н), 7,11 (t, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1Н), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 3Н), 7,43-7,59 (m, 8Н), 8,71 (s, 1Н), 8,74 (s, 1Н), 10,31 (s, 1Н); ИЭР-МС ( <i>m/z</i> ) 462 (M+H) <sup>+</sup> .                                                     |
| Пример 12 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(4-(трифторметил)фенил)пирозин-2-ил)фенил)ацетамид</p> | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 16<br>Способ А | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3Н), 2,14-2,19 (m, 2Н), 3,70 (s, 2Н), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2Н), 7,49 (шир., 4Н), 7,54-7,64 (m, 4Н), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2Н), 8,73 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2Н), 10,34 (s, 1Н); ИЭР-МС ( <i>m/z</i> ) 512 (M+H) <sup>+</sup> .                               |
| Пример 13 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(<i>n</i>-толуил)пирозин-2-ил)фенил)ацетамид</p>      | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 17<br>Способ А | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3Н), 2,16-2,23 (m, 2Н), 2,29 (s, 3Н), 3,70 (s, 2Н), 7,13 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2Н), 7,26-7,35 (m, 4Н), 7,45 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 4Н), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2Н), 8,63 (s, 2Н), 10,32 (s, 1Н).                                                                   |
| Пример 14 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(4-фторфенил)пиридин-2-ил)фенил)ацетамид</p>         | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 18<br>Способ А | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0,99 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3Н), 2,10-2,15 (m, 2Н), 3,74 (s, 2Н), 6,99 (t, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2Н), 7,09-7,12 (m, 2Н), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 3Н),                                                                                                                                                         |

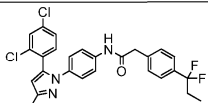
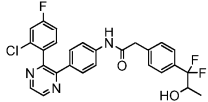
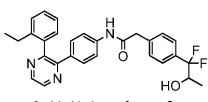
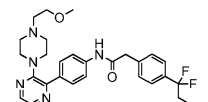
|           |                                                                                                                                                                                             |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | 2-ил)фенил)ацетамид                                                                                                                                                                         |                                                  | 7,38 (d, $J = 9,3$ Гц, 5H), 7,47 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,69 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,67 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 461 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                                                          |
| Пример 15 | <br>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<br>N-(4-(3-фенилпиазин-2-ил)фенил)ацетамид                              | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 19<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 0,89 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,15-2,22 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 7,33-7,57 (m, 13H), 8,67 (s, 2H), 10,32 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 444 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                           |
| Пример 16 | <br>N-(4-(3-(4-цианофенил)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид                         | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 20<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 0,90 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,16-2,23 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,45 (s, 4H), 7,57 (d, $J = 8,1$ Гц, 4H), 7,82 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 8,72 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 10,35 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 469 (M+H) <sup>+</sup> .                               |
| Пример 17 | <br>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<br>N-(4-(3-(пиридин-4-ил)пиазин-2-ил)фенил)ацетамид                     | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 21<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 0,89 (t, $J = 5,7$ Гц, 3H), 2,18-2,22 (m, 2H), 3,36 (шир.s, 2H), 7,32-7,47 (m, 8H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 8,55 (s, 2H), 8,74 (d, $J = 9,6$ Гц, 2H), 10,36 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 445 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                |
| Пример 18 | <br>2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиазин-2-ил)фенил)ацетамид | пром. соед. 3<br>и<br>пром. соед. 7<br>Способ В  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 1,05 (d, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,94-2,07 (m, 4H), 3,19 (s, 4H), 3,71 (s, 2H), 4,02 (m, 1H), 5,49 (d, $J = 6$ Гц, 1H), 7,43 (s, 4H), 7,70 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,87 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 10,37 (шир.s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 503 (M+H) <sup>+</sup> . |

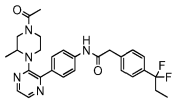
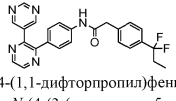
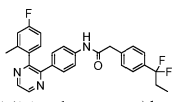
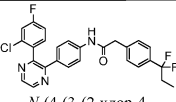
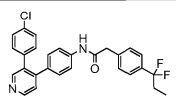
|           |                                                                                                                                                                                                        |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пример 19 |  <p>2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-морфолинопиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>                         | пром. соед. 3<br>и<br>пром. соед. 8<br>Способ В  | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,08 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 3,06 (шир. s, 4H), 3,61 (шир. s, 4H), 3,73 (s, 2H), 4,00-4,07 (m, 1H), 5,51 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 7,44 (s, 4H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,89 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 10,38 (s, 1H) ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 469 (M+H) <sup>+</sup> . |
| Пример 20 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(5-(4-фторфенил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил)ацетамид</p>                    | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 22<br>Способ А | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H), 2,25 (s, 5H), 3,70 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,14-7,22 (m, 6H), 7,45 (s, 4H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 10,36 (s, 1H); ИЭР-МС ( <i>m/z</i> ) 464 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                         |
| Пример 21 |  <p>N-(4-(1-(трет-бутил)-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>             | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 9<br>Способ А  | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,88 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H), 1,38 (s, 9H), 2,14-2,20 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,27-7,44 (m, 10H), 7,70 (s, 1H), 10,11 (s, 1H); ИЭР-МС ( <i>m/z</i> ) 505 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                   |
| Пример 22 |  <p>N-(4-(1-(трет-бутил)-5-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамид</p> | пром. соед. 3<br>и<br>пром. соед. 9<br>Способ В  | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,05 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H), 1,38 (s, 9H), 3,63 (s, 2H), 4,01 (m, 1H), 5,49 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,24-7,41 (m, 10H), 7,70 (s, 1H), 10,11 (s, 1H); ИЭР-МС ( <i>m/z</i> ) 522 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                       |
| Пример 23 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>                  | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 23<br>Способ А | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 5,7 Гц, 3H), 2,18-2,23 (m, 2H), 3,77 (s, 5H), 7,11 (s, 1H), 7,44-7,48 (m, 6H), 7,68-7,75 (m, 3H), 8,48 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); ИЭР-МС ( <i>m/z</i> ) 448                                                                                                                         |

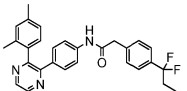
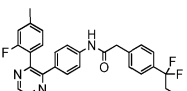
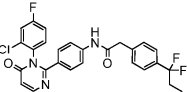
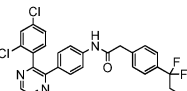
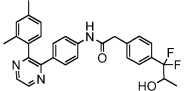
|           |                                                                                                                                                                                                                            |                                                  | (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пример 24 |  <p><i>N</i>-(4-(3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>                                  | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 24<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> )<br>δ 0,99 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H),<br>2,07 (s, 3H), 2,15 (q, <i>J</i> = 9,3<br>Гц, 2H), 3,10-3,19 (m, 4H),<br>3,44 (шир. s, 2H), 3,57<br>(шир. s, 2H), 3,78 (s, 2H),<br>7,26 (s, 1H), 7,40-7,57 (m,<br>6H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц,<br>2H), 8,07 (s, 1H), 8,17 (s,<br>1H); ИЭР-МС ( <i>m/z</i> ) 494<br>(M+H) <sup>+</sup> . |
| Пример 25 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<br/><i>N</i>-(4-(3-(1-метил-6-оксо-1,6-<br/>дигидропиримидин-3-ил)пирозин-<br/>2-ил)фенил)ацетамид</p> | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 25<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> )<br>δ 0,98 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H),<br>2,10-2,20 (m, 2H), 3,56 (s,<br>3H), 3,77 (s, 2H), 6,36 (d, <i>J</i> =<br>9,3 Гц, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> =<br>9,3 Гц, 1H), 7,26-7,53 (m,<br>7H), 7,66 (s, 1H), 7,80 (s,<br>1H), 8,49 (s, 1H), 8,53 (s,<br>1H); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 475<br>(M+H) <sup>+</sup> .                           |
| Пример 26 |  <p><i>N</i>-(4-(3-(4-хлорфенил)пирозин-<br/>2-ил)-2-фторфенил)-2-(4-(1,1-<br/>дифторпропил)фенил)ацетамид</p>                            | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 26<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> )<br>δ 0,99 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H),<br>2,10-2,17 (m, 2H), 3,80 (s,<br>2H), 7,20-7,40 (m, 9H),<br>7,49 (s, 2H), 8,29-8,31 (m,<br>1H), 8,59 (s, 2H); ХИАД-<br>МС ( <i>m/z</i> ) 496 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                            |
| Пример 27 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<br/><i>N</i>-(4-(3-(4-<br/>метоксифенил)пирозин-2-<br/>ил)фенил)ацетамид</p>                           | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 27<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> )<br>δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H),<br>2,15-2,23 (m, 2H), 3,70-<br>3,76 (m, 5H), 6,89 (d, <i>J</i> =<br>7,2 Гц, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,8<br>Гц, 4H), 7,46 (s, 4H), 7,56<br>(d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 8,61 (s,<br>2H), 10,33 (s, 1H); ХИАД-<br>МС ( <i>m/z</i> ) 474 (M+H) <sup>+</sup> .                                    |
| Пример 28 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<br/><i>N</i>-(4-(5-(4-фторфенил)-3-<br/>фторпирозин-2-ил)фенил)ацетамид</p>                          | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 28<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц,<br>ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2<br>Гц, 3H), 2,17-2,22 (m, 2H),<br>3,72 (s, 2H), 7,18-7,31 (m,<br>7H), 7,46 (шир. s, 4H), 6,67<br>(d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 10,45 (s,<br>1H).                                                                                                                                               |

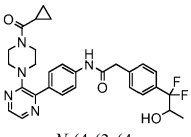
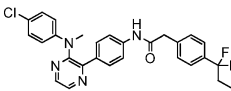
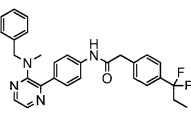
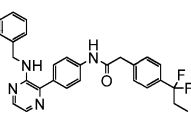
|           |                                                                                                                                                                                                            |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | (трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)фенил)ацетамид                                                                                                                                                     |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Пример 29 |  <p><i>N</i>-(4-(5-(2-хлорфенил)-3-(трифторметил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p> | пром. соед. 2 и пром. соед. 29<br>Способ А | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,98 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3Н), 2,10-2,20 (m, 2Н), 3,69 (s, 2Н), 7,14 (s, 1Н), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2Н), 7,42-7,60 (m, 10Н), 10,38 (s, 1Н).                                                                                                                                                                    |
| Пример 30 |  <p><i>N</i>-(4-(3-(2-хлорфенил)пиридин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>                             | пром. соед. 2 и пром. соед. 30<br>Способ А | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0,99 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3Н), 2,08-2,22 (m, 2Н), 3,72 (s, 2Н), 7,12-7,38 (m, 12Н), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2Н), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1Н), 8,71 (s, 1Н); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 477 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                            |
| Пример 31 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(о-толуил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>                                | пром. соед. 2 и пром. соед. 31<br>Способ А | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3Н), 1,90 (s, 3Н), 2,15-2,24 (m, 2Н), 3,68 (s, 2Н), 7,20-7,29 (m, 6Н), 7,42-7,49 (m, 6Н), 8,67 (s, 1Н), 8,72 (s, 1Н), 10,28 (s, 1Н); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 458 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                       |
| Пример 32 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>                   | пром. соед. 2 и пром. соед. 32<br>Способ А | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0,98 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3Н), 2,06-2,22 (m, 2Н), 2,50 (s, 3Н), 2,72 (s, 4Н), 3,39 (s, 4Н), 3,79 (s, 2Н), 7,42-7,48 (m, 3Н), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2Н), 7,73 (s, 1Н), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2Н), 8,05 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1Н), 8,16 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1Н); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 466 (M+H) <sup>+</sup> . |
| Пример 33 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(4-этилпиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>                   | пром. соед. 2 и пром. соед. 33<br>Способ А | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0,98 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3Н), 1,23 (t, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3Н), 2,07-2,20 (m, 2Н), 2,62-2,73 (m, 6Н), 3,40 (s, 4Н), 3,79 (s, 2Н), 7,43-7,47 (m, 3Н), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц,                                                                                                                                               |

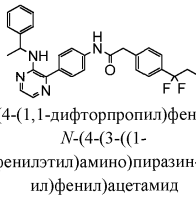
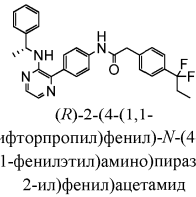
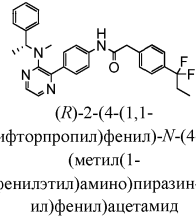
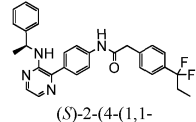
|           |                                                                                                                                                                                          |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | ил)пирозин-2-ил)фенил)ацетамид                                                                                                                                                           |                                                  | 2H), 7,69 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,15 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 480 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Пример 34 | <br>$N$ -(4-(2-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид                   | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 34<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 0,90 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,11-2,27 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,29 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,44-7,49 (m, 5H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,80 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,64 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 10,28 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 477 (M+H) <sup>+</sup> .                           |
| Пример 35 | <br>$N$ -(4-(4-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид                   | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 35<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 0,90 (t, $J = 6,9$ Гц, 3H), 2,17-2,23 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,09 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,18 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,36-7,46 (m, 7H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 10,27 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 477 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                     |
| Пример 36 | <br>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)- $N$ -(4-(3-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)пирозин-2-ил)фенил)ацетамид | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 36<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 0,99 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,08 (d, $J = 6,3$ Гц, 6H), 2,07-2,22 (m, 2H), 2,45 (t, $J = 11,1$ Гц, 2H), 3,42 (d, $J = 12,3$ Гц, 2H), 2,62-2,72 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,47-7,57 (m, 4H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,11 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 481 (M+H) <sup>+</sup> . |
| Пример 37 | <br>$N$ -(4-(3-(2-хлорфенил)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид                 | пром. соед. 3<br>и<br>пром. соед. 11<br>Способ В | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 1,06 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 3,68 (s, 2H), 4,01-4,05 (m, 1H), 5,49 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J =$                                                                                                                                                                                                                                     |

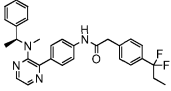
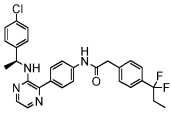
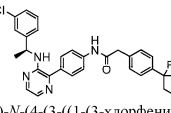
|           |                                                                                                                                                                                                      |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | 2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид                                                                                                                                        |                                            | 8,4 Гц, 2H), 7,39-7,45 (m, 8H), 7,49 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 10,29 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 494 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                                                                  |
| Пример 38 |  <p><i>N</i>-(4-(5-(2,4-дихлорфенил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>       | пром. соед. 2 и пром. соед. 37<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 0,89 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,15-2,22 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,44-7,53 (m, 8H), 7,66 (s, 1H), 10,30 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 514 (M) <sup>+</sup> .                                                                                  |
| Пример 39 |  <p><i>N</i>-(4-(3-(2-хлор-4-фторфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид</p>    | пром. соед. 3 и пром. соед. 38<br>Способ В | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 1,06 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 3,68 (s, 2H), 4,00-4,05 (m, 1H), 5,49 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,25-7,54 (m, 11H), 8,69 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).                                                                                                                                       |
| Пример 40 |  <p>2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>            | пром. соед. 3 и пром. соед. 39<br>Способ В | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 0,85 (t, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,06 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,27 (q, $J = 6,9$ Гц, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,03-4,07 (m, 1H), 5,49 (шир. s, 1H), 7,17-7,49 (m, 12H), 8,66 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,27 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 488 (M+H) <sup>+</sup> .                                             |
| Пример 41 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p> | пром. соед. 2 и пром. соед. 40<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1,00 (t, $J = 7,8$ Гц, 3H), 2,08-2,21 (m, 3H), 2,65-2,71 (m, 6H), 3,33 (s, 6H), 3,60-3,64 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Гц, 3H), 7,50 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,15 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 510 (M+H) <sup>+</sup> . |

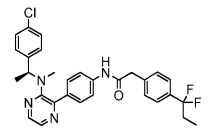
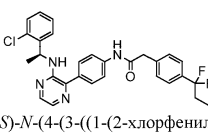
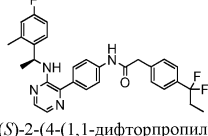
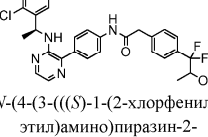
|           |                                                                                                                                                                                                  |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пример 42 |  <p><i>N</i>-(4-(3-(4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p> | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 41<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H), 2,19-2,23 (m, 2H), 2,94-3,10 (m, 2H), 3,20-3,35 (m, 9H), 3,73 (s, 2H), 3,74-3,84 (m, 2H), 7,47 (s, 4H), 7,72 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,88 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 8,16 (d, <i>J</i> = 11,1 Гц, 2H), 10,38 (s, 1H); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 508 (M+H) <sup>+</sup> . |
| Пример 43 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(пиримидин-5-ил)пиазин-2-ил)фенил)ацетамид</p>                 | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 42<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0,99 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 3H), 2,07-2,22 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 7,34-7,41 (m, 6H), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 8,66 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 2H), 8,82 (s, 2H), 9,15 (s, 1H); ИЭР-МС ( <i>m/z</i> ) 446 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                     |
| Пример 44 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(4-фтор-2-метилфенил)пиазин-2-ил)фенил)ацетамид</p>            | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 43<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 3H), 1,91 (s, 3H), 2,16-2,18 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,03-7,07 (m, 2H), 7,04-7,29 (m, 3H), 7,42-7,53 (m, 5H), 8,67 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,30 (s, 1H); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 476 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                         |
| Пример 45 |  <p><i>N</i>-(4-(3-(2-хлор-4-фторфенил)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>             | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 38<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 2,16-2,22 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,30-7,60 (m, 9H), 8,69 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 10,31 (s, 1H); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 496 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                            |
| Пример 46 |  <p><i>N</i>-(4-(3-(4-хлорфенил)пиридин-4-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>                  | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 44<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 2,15-2,19 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,08-7,18 (m, 4H), 7,36-7,53 (m, 9H), 8,54 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 10,24 (s, 1H); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 477 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                          |

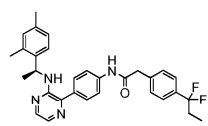
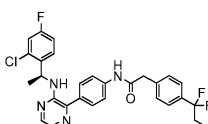
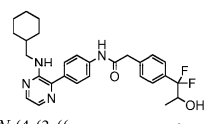
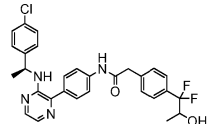
|           |                                                                                                                                                                                                                    |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пример 47 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<br/>N-(4-(3-(2,4-<br/>диметилфенил)пиразин-2-<br/>ил)фенил)ацетамид</p>                        | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 45<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> )<br>$\delta$ 0,99 (t, $J$ = 7,2 Гц, 3H),<br>1,90 (s, 3H), 2,07-2,22 (m,<br>2H), 2,31 (s, 3H), 3,73 (s,<br>2H), 6,94-7,01 (m, 2H),<br>7,06-7,12 (m, 2H), 7,34-<br>7,39 (m, 5H), 7,49 (d, $J$ =<br>7,8 Гц, 2H), 8,56 (s, 1H),<br>8,59 (s, 1H); ХИАД-МС<br>( $m/z$ ) 472 (M+H) <sup>+</sup> .                     |
| Пример 48 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<br/>N-(4-(3-(2-фтор-4-<br/>метилфенил)пиразин-2-<br/>ил)фенил)ацетамид</p>                     | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 46<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц,<br>ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 0,90 (t, $J$ = 7,8<br>Гц, 3H), 2,17-2,25 (m, 2H),<br>2,33 (s, 3H), 3,69 (s, 2H),<br>6,91-6,97 (m, 1H), 7,12 (d,<br>$J$ = 7,2 Гц, 1H), 7,32 (d, $J$ =<br>8,4 Гц, 2H), 7,43-7,55 (m,<br>7H), 8,70 (d, $J$ = 9,3 Гц,<br>2H), 10,31 (s, 1H); ХИАД-<br>МС ( $m/z$ ) 476 (M+H) <sup>+</sup> . |
| Пример 49 |  <p>N-(4-(1-(2-хлор-4-фторфенил)-<br/>6-оксо-1,6-дигидропиримидин-<br/>2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-<br/>дифторпропил)фенил)ацетамид</p> | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 47<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц,<br>ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 0,88 (t, $J$ = 7,2<br>Гц, 3H), 2,15-2,39 (m, 2H),<br>3,67 (s, 2H), 6,56 (d, $J$ = 6,3<br>Гц, 1H), 7,24-7,30 (m, 4H),<br>7,40-7,50 (m, 6H), 7,70 (s,<br>1H), 8,11 (d, $J$ = 5,7 Гц,<br>1H), 10,33 (s, 1H); ХИАД-<br>МС ( $m/z$ ) 512 (M+H) <sup>+</sup> .                                |
| Пример 50 |  <p>N-(4-(3-(2,4-<br/>дихлорфенил)пиразин-2-<br/>ил)фенил)-2-(4-(1,1-<br/>дифторпропил)фенил)ацетамид</p>                         | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 48<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц,<br>ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 0,89 (t, $J$ = 7,8<br>Гц, 3H), 2,16-2,22 (m, 2H),<br>3,69 (s, 2H), 7,29 (d, $J$ = 8,1<br>Гц, 2H), 7,42-7,55 (m, 7H),<br>7,63 (s, 1H), 8,70 (s, 1H),<br>8,79 (s, 1H), 10,32 (s, 1H);<br>ХИАД-МС ( $m/z$ ) 512<br>(M+H) <sup>+</sup> .                                                    |
| Пример 51 |  <p>2-(4-(1,1-дифтор-2-<br/>гидроксипропил)фенил)-N-(4-<br/>(3-(2,4-диметилфенил)пиразин-<br/>2-ил)фенил)ацетамид</p>           | пром. соед. 3<br>и<br>пром. соед. 45<br>Способ В | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> )<br>$\delta$ 1,23 (d, $J$ = 5,7 Гц, 3H),<br>1,91 (s, 3H), 2,31 (s, 3H),<br>3,72 (s, 2H), 4,13-4,17 (m,<br>1H), 6,95 (s, 1H), 6,99 (d, $J$ =<br>6,9 Гц, 1H), 7,10 (d, $J$ =<br>7,8 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H),                                                                                                       |

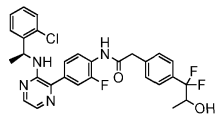
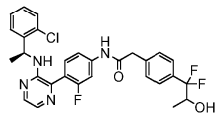
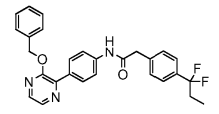
|           |                                                                                                                                                                                                                       |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | 2-ил)фенил)ацетамид                                                                                                                                                                                                   |                                                  | 7,35-7,40 (m, 5H), 7,50 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 8,59 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 488 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Пример 54 |  <p><i>N</i>-(4-(3-(4-(циклопропанкарбонил)-пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид</p> | пром. соед. 3<br>и<br>пром. соед. 49<br>Способ В | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 0,63-0,70 (m, 4H), 1,07 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 1,91-1,95 (m, 1H), 3,08-3,12 (m, 4H), 3,49-3,53 (m, 2H), 3,68-3,72 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 4,02-4,06 (m, 1H), 5,47-5,51 (m, 1H), 7,44 (s, 4H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,90 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 10,38 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 536 (M+H) <sup>+</sup> . |
| Пример 55 |  <p><i>N</i>-(4-(3-((4-хлорфенил)(метил)-амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>                         | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 50<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 0,88 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,15-2,21 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 6,72-6,76 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 7,42-7,55 (m, 8H), 8,34-8,43 (m, 2H), 10,24 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 507 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                 |
| Пример 56 |  <p><i>N</i>-(4-(3-(бензил(метил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>                                 | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 51<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 0,89 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,15-2,23 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,12 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,44-7,48 (m, 4H), 7,70 (s, 4H), 8,08 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 10,36 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 487 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                            |
| Пример 57 |  <p><i>N</i>-(4-(3-(бензиламино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>                                      | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 52<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 0,89 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,18-2,22 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,90-6,95 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 5H), 7,44-7,48 (m, 4H), 7,64 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,68-7,74 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 10,39 (s, 1H);                                                                                                                           |

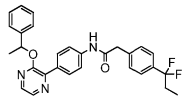
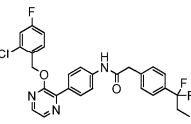
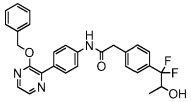
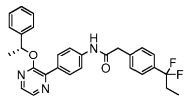
|           |                                                                                                                                                                                                 |                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                                                                                                                                                                                 |                                                | ХИАД-МС ( $m/z$ ) 473 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Пример 58 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<br/>N-(4-(3-((1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>             | пром. соедин. 2 и пром. соедин. 53<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,90 (t, $J$ = 7,2 Гц, 3H), 1,43 (d, $J$ = 7,2 Гц, 3H), 2,18-2,23 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 5,14-5,18 (m, 1H), 6,31-6,35 (m, 1H), 7,17 (d, $J$ = 6,3 Гц, 1H), 7,25-7,37 (m, 4H), 7,45-7,49 (m, 4H), 7,65 (d, $J$ = 7,2 Гц, 2H), 7,70-7,75 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 487 (M+H) <sup>+</sup> .                                      |
| Пример 59 |  <p>(<i>R</i>)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-((1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>       | пром. соедин. 2 и пром. соедин. 54<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,90 (t, $J$ = 7,8 Гц, 3H), 1,43 (d, $J$ = 6,6 Гц, 3H), 2,18-2,25 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 5,14-5,18 (m, 1H), 6,32-6,36 (m, 1H), 7,17 (d, $J$ = 7,2 Гц, 1H), 7,27 (t, $J$ = 7,8 Гц, 2H), 7,35 (d, $J$ = 7,2 Гц, 2H), 7,45-7,49 (m, 4H), 7,65 (d, $J$ = 8,4 Гц, 2H), 7,72-7,78 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 487 (M+H) <sup>+</sup> . |
| Пример 60 |  <p>(<i>R</i>)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(метил(1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p> | пром. соедин. 2 и пром. соедин. 55<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,87 (t, $J$ = 7,5 Гц, 3H), 1,41 (d, $J$ = 6,9 Гц, 3H), 2,13-2,17 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 5,25-5,29 (m, 1H), 7,13 (d, $J$ = 7,2 Гц, 2H), 7,18-7,27 (m, 3H), 7,41-7,45 (m, 4H), 7,65 (s, 4H), 8,05 (s, 2H), 10,32 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 501 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                            |
| Пример 61 |  <p>(<i>S</i>)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-((1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>     | пром. соедин. 2 и пром. соедин. 56<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,90 (t, $J$ = 7,2 Гц, 3H), 1,43 (d, $J$ = 7,2 Гц, 3H), 2,16-2,25 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 5,14-5,18 (m,                                                                                                                                                                                                                                                       |

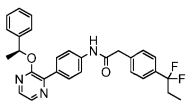
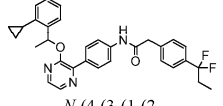
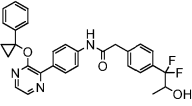
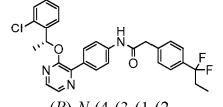
|           |                                                                                                                                                                                                            |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | дифторпропил)фенил)- <i>N</i> -(4-(3-((1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид                                                                                                                       |                                            | 1H), 6,35 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,17 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,27 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,45-7,49 (m, 4H), 7,65 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,72-7,79 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 487 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                                                         |
| Пример 62 |  <p>(<i>S</i>)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(метил(1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>      | пром. соед. 2 и пром. соед. 57<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 0,89 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,43 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 2,16-2,25 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 5,29-5,35 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,44-7,48 (m, 4H), 7,67 (s, 4H), 8,08 (s, 2H), 10,34 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 501 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                  |
| Пример 63 |  <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(3-((1-(4-хлорфенил)-этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>  | пром. соед. 2 и пром. соед. 58<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 0,90 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,42 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 2,17-2,31 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 5,13 (t, $J = 6,3$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,39 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,45-7,49 (m, 4H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,72-7,78 (m, 3H), 7,85 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 521 (M+H) <sup>+</sup> . |
| Пример 64 |  <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(3-((1-(3-хлорфенил)-этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p> | пром. соед. 2 и пром. соед. 59<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 0,90 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,43 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 2,18-2,32 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 5,14 (t, $J = 6,3$ Гц, 1H), 6,55 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 4H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,73-7,79 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ )                                   |

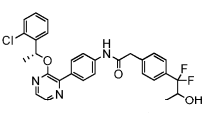
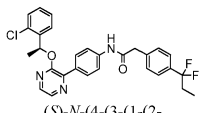
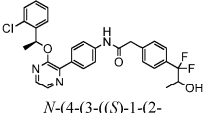
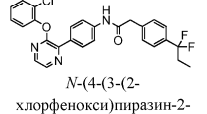
|           |                                                                                                                                                                                                           |                                                  | 521 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пример 65 |  <p>(S)-N-(4-(3-((1-(4-хлорфенил)-этил)(метил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>        | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 60<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,43 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 2,18-2,22 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 5,26-5,31 (m, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,44-7,48 (m, 4H), 7,65-7,69 (m, 4H), 8,08 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 2H), 10,35 (s, 1H).                   |
| Пример 66 |  <p>(S)-N-(4-(3-((1-(2-хлорфенил)-этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>               | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 61<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,41 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 2,13-2,23 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 5,39-5,43 (m, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,45-7,49 (m, 5H), 7,70-7,84 (m, 6H), 10,42 (s, 1H); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 520 (M) <sup>+</sup> . |
| Пример 67 |  <p>(S)-2-(4-(1,1-дифторпропил)-фенил)-N-(4-(3-((1-(4-фтор-2-метилфенил)этил)амино)-пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>      | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 62<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,36 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 2,18-2,25 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 5,21-5,25 (m, 1H), 6,44 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 1H), 6,92-7,01 (m, 2H), 7,39-7,50 (m, 5H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 3H), 7,86 (s, 1H), 10,42 (s, 1H).     |
| Пример 68 |  <p>N-(4-(3-(((S)-1-(2-хлорфенил)-этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид</p> | пром. соед. 3<br>и<br>пром. соед. 61<br>Способ В | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 1,41 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,06 (шир. s, 1H), 5,39-5,43 (m, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 7,21-7,26 (m, 3H), 7,36-7,46 (m, 6H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,84 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); ХИАД-МС           |

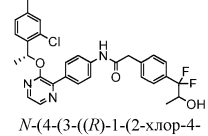
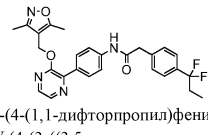
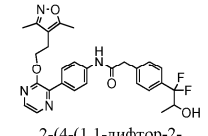
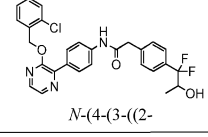
|           |                                                                                                                                                                                                              |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                                                                                                                                                                                              |                                                  | $(m/z)$ 537 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Пример 69 |  <p>(S)-2-(4-(1,1-дифторпропил)-фенил)-N-(4-(3-((1-(2,4-диметилфенил)этил)амино)-пирозин-2-ил)фенил)ацетамид</p>            | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 63<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,88 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,34 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 3H), 2,15-2,25 (m, 5H), 2,32 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 5,21-5,25 (m, 1H), 6,24 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 1H), 6,88-6,90 (m, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,45-7,47 (m, 4H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 3H), 7,85 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 513 (M-H) <sup>+</sup> . |
| Пример 70 |  <p>(S)-N-(4-(3-((1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)амино)-пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>           | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 64<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,40 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 2,18-2,25 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 5,35-5,39 (m, 1H), 6,62-6,65 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,45-7,49 (m, 5H), 7,67-7,85 (m, 5H), 10,42 (s, 1H); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 539 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                          |
| Пример 71 |  <p>N-(4-(3-((циклогексилметил)амино)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид</p>              | пром. соед. 3<br>и<br>пром. соед. 65<br>Способ В | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,83-0,88 (m, 2H), 1,07 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 1,11-1,15 (m, 2H), 1,62-1,72 (m, 5H), 2,99-3,13 (m, 2H), 3,10-3,15 (m, 3H), 3,73 (s, 2H), 4,03 (шир. s, 1H), 5,52 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 6,25 (шир. s, 1H), 7,42-7,46 (m, 3H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,69-7,75 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 10,39 (s, 1H).                                                                   |
| Пример 72 |  <p>N-(4-(3-((1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)амино)-пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид</p> | пром. соед. 3<br>и<br>пром. соед. 58<br>Способ В | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,05 (шир. s, 1H), 5,11-5,15 (m, 1H), 5,49-5,53 (m, 1H),                                                                                                                                                                                                                                                   |

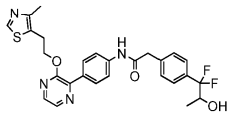
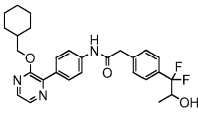
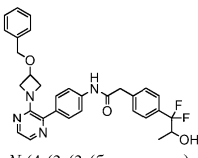
|           |                                                                                                                                                                                                                             |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | <i>N</i> -(4-(3-((( <i>S</i> )-1-(4-хлорфенил)-этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид                                                                                             |                                                  | 6,49 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,32-7,40 (m, 7H), 7,65 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,72-7,76 (m, 3H), 7,82-7,86 (m, 2H), 10,41 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Пример 73 | <br><i>N</i> -(4-(3-((( <i>S</i> )-1-(2-хлорфенил)-этил)амино)пиразин-2-ил)-2-фторфенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид | пром. соед. 3<br>и<br>пром. соед. 66<br>Способ В | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 1,07 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H), 1,42 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 3,85 (s, 2H), 4,05 (шир. s, 1H), 5,39-5,46 (m, 1H), 5,52 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,45 (s, 4H), 7,56-7,65 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,12 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 10,19 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 555 (M+H) <sup>+</sup> . |
| Пример 74 | <br><i>N</i> -(4-(3-((( <i>S</i> )-1-(2-хлорфенил)-этил)амино)пиразин-2-ил)-3-фторфенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид | пром. соед. 3<br>и<br>пром. соед. 67<br>Способ В | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 1,07 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 1,37 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 3,76 (s, 2H), 4,05 (шир. s, 1H), 5,40-5,45 (m, 1H), 5,52 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,18-7,25 (m, 3H), 7,37 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,45 (s, 6H), 7,73-7,78 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 10,61 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 555 (M+H) <sup>+</sup> .                                           |
| Пример 75 | <br><i>N</i> -(4-(3-(бензилокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид                                                | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 68<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 0,89 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 2,18-2,25 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,01 (шир. s, 1H), 7,35-7,47 (m, 8H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,03 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 474 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                       |

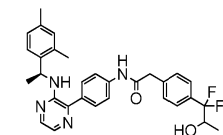
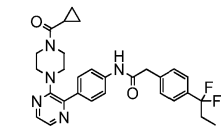
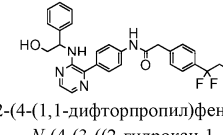
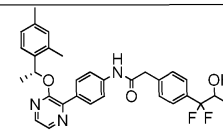
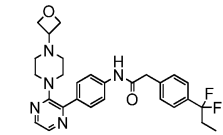
|           |                                                                                                                                                                                                      |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пример 76 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<br/>N-(4-(3-(1-фенилэтокси)-<br/>пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>                 | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 69<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц,<br>ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2<br>Гц, 3H), 1,63 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц,<br>3H), 2,16-2,25 (m, 2H),<br>3,75 (s, 2H), 6,21-6,26 (m,<br>1H), 7,30-7,35 (m, 3H),<br>7,40-7,50 (m, 6H), 7,73 (d,<br><i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 8,06-8,12<br>(m, 3H), 8,25 (s, 1H), 10,43<br>(s, 1H); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> )<br>488 (M+H) <sup>+</sup> .            |
| Пример 77 |  <p>N-(4-(3-(2-хлор-4-<br/>фторбензилокси)пиразин-2-<br/>ил)фенил)-2-(4-(1,1-<br/>дифторпропил)фенил)ацетамид</p>   | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 70<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц,<br>ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2<br>Гц, 3H), 2,16-2,21 (m, 2H),<br>3,73 (s, 2H), 5,51 (s, 2H),<br>7,24-7,27 (m, 1H), 7,44-<br>7,48 (m, 4H), 7,55 (d, <i>J</i> =<br>8,7 Гц, 1H), 7,65-7,70 (m,<br>3H), 8,00 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц,<br>2H), 8,19 (s, 1H), 8,34 (s,<br>1H), 10,39 (s, 1H); ХИАД-<br>МС ( <i>m/z</i> ) 526 (M+H) <sup>+</sup> . |
| Пример 78 |  <p>N-(4-(3-(бензилокси)пиразин-2-<br/>ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-<br/>гидроксипропил)фенил)-<br/>ацетамид</p>    | пром. соед. 3<br>и<br>пром. соед. 68<br>Способ В | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц,<br>ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,06 (d, <i>J</i> =<br>6,9 Гц, 3H), 3,72 (s, 2H),<br>4,03 (шир. s, 1H), 5,46-5,60<br>(m, 3H), 7,37-7,50 (m, 9H),<br>7,70 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H),<br>8,03 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H),<br>8,17 (s, 1H), 8,32 (s, 1H),<br>10,39 (s, 1H); ХИАД-МС<br>( <i>m/z</i> ) 490 (M+H) <sup>+</sup> .                                       |
| Пример 79 |  <p>(<i>R</i>)-2-(4-(1,1-<br/>дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-<br/>(1-фенилэтокси)пиразин-2-<br/>ил)фенил)ацетамид</p> | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 71<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц,<br>ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2<br>Гц, 3H), 1,63 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц,<br>3H), 2,12-2,26 (m, 2H),<br>3,75 (s, 2H), 6,24-6,28 (m,<br>1H), 7,24-7,49 (m, 9H),<br>7,73 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H),<br>8,05-8,09 (m, 3H), 8,25 (s,<br>1H), 10,44 (s, 1H); ХИАД-<br>МС ( <i>m/z</i> ) 488 (M+H) <sup>+</sup> .                                 |

|           |                                                                                                                                                                                             |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пример 80 |  <p>(S)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(1-фенилэтоксипиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>                | пром. соед. 2 и пром. соед. 72<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 2,16-2,25 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,25-6,29 (m, 1H), 7,27-7,35 (m, 4H), 7,39-7,48 (m, 5H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 8,05-8,09 (m, 3H), 8,24 (s, 1H), 10,43 (s, 1H); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 488 (M+H) <sup>+</sup> .                                            |
| Пример 81 |  <p>N-(4-(3-(1-(2-циклопропилфенил)этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>     | пром. соед. 2 и пром. соед. 73<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,88-0,93 (m, 5H), 1,20-1,25 (m, 1H), 1,66 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H), 2,14-2,18 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 6,73-6,77 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 8,08-8,14 (m, 3H), 8,22 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 528 (M+H) <sup>+</sup> . |
| Пример 82 |  <p>2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(1-фенилциклопропокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p> | пром. соед. 3 и пром. соед. 74<br>Способ В | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 1,39-1,46 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 4,03 (шир. s, 1H), 5,51-5,55 (m, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 7,25 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 7,45 (s, 5H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 8,03-8,08 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 10,44 (s, 1H); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 516 (M+H) <sup>+</sup> .                |
| Пример 83 |  <p>(R)-N-(4-(3-(1-(2-хлорфенил)этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>      | пром. соед. 2 и пром. соед. 75<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 2,18-2,23 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,47-6,51 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 3H), 7,45-7,49 (m, 5H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 8,06-8,12 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 10,44                                                                                                     |

|           |                                                                                                                                                                                                                |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                                                                                                                                                                                                |                                            | (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 522 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Пример 84 |  <p><i>N</i>-(4-(3-((<i>R</i>)-1-(2-хлорфенил)этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид</p> | пром. соед. 3 и пром. соед. 75<br>Способ В | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 3,75 (s, 2H), 4,04 (шир. s, 1H), 5,52 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 6,47-6,51 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 3H), 7,45 (s, 5H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 8,06-8,12 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 10,44 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 538 (M+H) <sup>+</sup> . |
| Пример 85 |  <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-(3-(1-(2-хлорфенил)этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>             | пром. соед. 2 и пром. соед. 76<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 2,12-2,27 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,46-6,52 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 3H), 7,42-7,45 (m, 5H), 7,74 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 2H), 8,07-8,12 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 10,45 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 520 (M-H) <sup>+</sup> .                             |
| Пример 86 |  <p><i>N</i>-(4-(3-((<i>S</i>)-1-(2-хлорфенил)этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид</p> | пром. соед. 3 и пром. соед. 76<br>Способ В | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 3,75 (s, 2H), 4,05 (шир. s, 1H), 5,52 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 1H), 6,47-6,51 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 3H), 7,45 (s, 5H), 7,75 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 8,07-8,12 (m, 3H), 8,27 (s, 1H), 10,45 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 538 (M+H) <sup>+</sup> . |
| Пример 87 |  <p><i>N</i>-(4-(3-(2-хлорфенокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>                             | пром. соед. 2 и пром. соед. 77<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 2,16-2,21 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 5H), 7,62 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 8,06-8,16 (m, 3H), 8,46 (s, 1H), 10,47                                                                                                    |

|           |                                                                                                                                                                                                                         |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                                                                                                                                                                                                         |                                                  | (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 494 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Пример 88 |  <p><i>N</i>-(4-(3-((<i>R</i>)-1-(2-хлор-4-метилфенил)этокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид</p> | пром. соед. 3<br>и<br>пром. соед. 78<br>Способ В | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H), 1,62 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,04 (шир. s, 1H), 5,52 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 1H), 6,43-6,47 (m, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,45 (s, 4H), 7,74 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 8,05-8,11 (m, 3H), 8,24 (s, 1H), 10,44 (s, 1H); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 553 (M+H) <sup>+</sup> .    |
| Пример 89 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)метокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>                    | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 79<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 2,11-2,19 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 7,43-7,48 (m, 4H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 493 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                 |
| Пример 90 |  <p>2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-<i>N</i>-(4-(3-(2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)этокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>       | пром. соед. 3<br>и<br>пром. соед. 80<br>Способ В | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,84 (t, <i>J</i> = 6,3 Гц, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,04 (шир. s, 1H), 4,48 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 2H), 5,51 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 7,44 (s, 4H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 523 (M+H) <sup>+</sup> . |
| Пример 91 |  <p><i>N</i>-(4-(3-(2-хлор-4-метилфенил)этокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид</p>             | пром. соед. 3<br>и<br>пром. соед. 81<br>Способ В | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,04 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 3,70 (s, 2H), 4,00 (шир. s, 1H), 5,53 (s, 2H), 7,36-7,42 (m, 6H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,66 (d,                                                                                                                                                                                                                                        |

|           |                                                                                                                                                                                                      |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | хлорбензил)окси)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид                                                                                                                 |                                            | $J = 8,1$ Гц, 2Н), 8,00 (d, $J = 8,4$ Гц, 2Н), 8,17 (s, 1Н), 8,31 (s, 1Н), 10,38 (s, 1Н); ХИАД-МС ( $m/z$ ) 524 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Пример 92 |  <p>2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-(4-метилтиазол-5-ил)этоксипиазин-2-ил)фенил)ацетамид</p>    | пром. соед. 3 и пром. соед. 82<br>Способ В | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 1,07 (d, $J = 6,0$ Гц, 3Н), 2,30 (s, 3Н), 3,32 (s, 2Н), 3,74 (s, 2Н), 4,05 (шир.s, 1Н), 4,57 (шир.s, 2Н), 5,52 (d, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 7,44 (s, 4Н), 7,67 (d, $J = 8,4$ Гц, 2Н), 7,90 (d, $J = 8,4$ Гц, 2Н), 8,14 (s, 1Н), 8,28 (s, 1Н), 8,84 (s, 1Н), 10,41 (s, 1Н); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 525 (M+H) <sup>+</sup> .                      |
| Пример 93 |  <p>N-(4-(3-(циклогексилметокси)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид</p>            | пром. соед. 3 и пром. соед. 83<br>Способ В | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 1,07 (d, $J = 6,6$ Гц, 3Н), 1,18-1,45 (m, 6Н), 1,72-1,82 (m, 5Н), 3,73 (s, 2Н), 4,06 (шир.s, 1Н), 4,19 (d, $J = 6,0$ Гц, 2Н), 5,49 (d, $J = 6,0$ Гц, 1Н), 7,44 (s, 4Н), 7,71 (d, $J = 9,0$ Гц, 2Н), 8,02 (d, $J = 8,7$ Гц, 2Н), 8,12 (m, 1Н), 8,26 (s, 1Н), 10,39 (s, 1Н); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 496 (M+H) <sup>+</sup> .                |
| Пример 94 |  <p>N-(4-(3-(3-(бензилокси)-азетидин-1-ил)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-ацетамид</p> | пром. соед. 3 и пром. соед. 84<br>Способ В | <sup>1</sup> Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 1,07 (d, $J = 5,7$ Гц, 3Н), 3,50-3,55 (m, 2Н), 3,73 (s, 2Н), 3,84-3,88 (m, 2Н), 4,05 (шир.s, 1Н), 4,30-4,35 (m, 1Н), 4,36 (s, 2Н), 5,47-5,51 (m, 1Н), 7,26-7,30 (m, 5Н), 7,45 (s, 4Н), 7,53 (d, $J = 8,4$ Гц, 2Н), 7,69 (d, $J = 8,4$ Гц, 2Н), 8,02 (s, 1Н), 8,07 (s, 1Н), 10,37 (s, 1Н); ИЭР-МС ( $m/z$ ) 543 (M+H) <sup>+</sup> . |

|           |                                                                                                                                                                                                             |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пример 95 |  <p>2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(((S)-1-(2,4-диметилфенил)-этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p> | пром. соед. 3<br>и<br>пром. соед. 63<br>Способ В | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H), 1,36 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,08 (шир. s, 1H), 5,23-5,27 (m, 1H), 5,48-5,52 (m, 1H), 6,20-6,24 (m, 1H), 6,89-6,93 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,45 (s, 4H), 7,62 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 7,74 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 7,87 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 531 (M+H) <sup>+</sup> . |
| Пример 96 |  <p>N-(4-(3-(4-(циклопропанкарбонил)-пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид</p>          | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 49<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,66-0,76 (m, 4H), 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,91-1,95 (m, 1H), 2,19-2,46 (m, 2H), 3,08-3,12 (m, 4H), 3,48-3,52 (m, 2H), 3,65-3,72 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 7,47 (s, 4H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,90 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 10,39 (s, 1H).                                                                                                              |
| Пример 97 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-((2-гидрокси-1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>                  | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 85<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 2,14-2,25 (m, 2H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,56-3,61 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 4,83 (шир. s, 1H), 5,52 (шир. s, 1H), 6,02 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 7,25-7,35 (m, 6H), 7,47 (s, 3H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 10,39 (s, 1H).                                                                             |
| Пример 98 |  <p>2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(((R)-1-(2,4-диметилфенил)этокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>    | пром. соед. 3<br>и<br>пром. соед. 86<br>Способ В | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,07 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 1,59 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 4,04 (шир. s, 1H), 5,50 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 1H),                                                                                                                                                                                                                            |
|           | (3-(( <i>R</i> )-1-(2,4-диметилфенил)этокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид                                                                                                                                     |                                                  | 6,35 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 6,91-6,98 (m, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,45 (s, 4H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 8,22 (s, 1H), 10,41 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Пример 99 |  <p>2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид</p>                | пром. соед. 2<br>и<br>пром. соед. 87<br>Способ А | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,90 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 3H), 2,18-2,28 (m, 6H), 3,08-3,12 (m, 4H), 3,34-3,44 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 4,39 (t, <i>J</i> = 6,3 Гц, 2H), 4,50 (t, <i>J</i> = 6,3 Гц, 2H), 7,46-7,50 (m, 4H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 10,37 (s, 1H); ХИАД-МС ( <i>m/z</i> ) 508 (M+H) <sup>+</sup> .                                                |

### Фармакологическая активность

#### Биологическое исследование

Проводили скрининг соединений, описанных в настоящем изобретении, в отношении активности модулятора ROR-гамма с применением исследования TR-FRET (LanthaScreen™, доступно в Invitrogen, Carlsbad, CA) согласно описанию JBC 2011, 286, 26: 22707-10; и Drug Metabolism and Disposition 2009, 37, 10: 2069-78.

### Исследование TR-FRET ROR-гамма

Исследование основано на том принципе, что связывание агониста с ROR-гамма вызывает изменение конформации вокруг спирали 12 в лиганд-связывающем домене, что приводит к увеличению аффинности к коактиваторному пептиду. При постоянном поддержании активности ROR-гамма происходит рекрутинг коактиваторного пептида флуоресцеина-D22, используемого в исследовании, в отсутствие лиганда. Связывание коактиваторного пептида вызывает увеличение сигнала TR-FRET, при этом связывание антагониста снижает рекрутинг коактиваторного пептида, что приводит к уменьшению сигнала TR-FRET по сравнению с контролем, где не используют соединение. Исследование проводили при помощи двухстадийного способа, включающего стадию предварительной инкубации совместно с соединением и последующую стадию детектирования при добавлении меченного тербием (Tb) антитела к GST и меченных флуоресцеином фторофоров в качестве акцептора.

Исследуемые соединения или соединения сравнения, такие как T0901317 (Calbiochem), растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) для получения 10,0 мМ маточных растворов и разбавляли до желаемой концентрации. Конечная концентрация ДМСО в реакционной смеси составляла 4% (об./об.). Исследуемую смесь получали путем смешения 10 нМ меченного GST лиганд-связывающего домена (LBD) ROR-гамма в буфере для исследования, содержащем 25 мМ HEPES (pH 7,4), 100 мМ NaCl, 5 мМ DTT и 0,01% БСА совместно с соединением в желаемой концентрации или без него. Реакционную смесь инкубировали при 22°C в течение 1 ч. Стадию предварительной инкубации обрывали путем добавления детектирующей смеси, содержащей 300 нМ коактиваторного пептида флуоресцеина-D22 и 10 мМ антитела к GST, меченного Tb, производства Lantha Screen, в реакционную смесь. После встряхивания в течение 5 мин реакционную смесь дополнительно инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре и анализировали при 4°C на анализаторе Infinite F500 согласно инструкциям, содержащимся в наборе (Invitrogen). Активность исследуемого соединения в качестве ингибитора вычисляли на основании отношения сигналов TR-FRET 520/495. Активность вычисляли в процентах относительно контрольной реакционной смеси. Значения  $IC_{50}$  вычисляли по кривым зависимости доза-ответ при помощи анализа нелинейной регрессии с применением программного обеспечения GraphPad Prism.

Полученные соединения исследовали при помощи описанного выше способа, результаты приведены в табл. 1. В таблице приведены значения ингибирования в процентах при концентрациях 1,0 мкМ и 10,0 мкМ, а также описание  $IC_{50}$  (нМ) для некоторых примеров. Было показано, что соединения имеют  $IC_{50}$  менее 500 нМ, предпочтительно менее 100 нМ, более предпочтительно менее 50 нМ.

В табл. 1 приведены значения  $IC_{50}$  (нМ), где "А" относится к значению  $IC_{50}$  менее 50 нМ; "В" относится к значению  $IC_{50}$  в диапазоне от 50,01 до 100,0 нМ; "С" относится к значениям  $IC_{50}$  от 100,01 до 500,0 нМ, и "D" относится к значениям  $IC_{50}$  более 500 нМ.

Таблица 2. Результаты скрининга in-vitro

| № п/п | Пример    | Ингибирование, %, при |        | Диапазон IC <sub>50</sub> |
|-------|-----------|-----------------------|--------|---------------------------|
|       |           | 1 мкМ                 | 10 мкМ |                           |
| 1.    | Пример 1  | 80,93                 | 81,51  | A                         |
| 2.    | Пример 2  | 76,07                 | 82,71  | A                         |
| 3.    | Пример 3  | 73,97                 | 84,76  | B                         |
| 4.    | Пример 4  | 60,73                 | 77,81  | D                         |
| 5.    | Пример 5  | 81,48                 | 84,41  | A                         |
| 6.    | Пример 6  | 87,42                 | 86,39  | A                         |
| 7.    | Пример 7  | 82,98                 | 86,21  | A                         |
| 8.    | Пример 8  | 73,56                 | 85,3   | C                         |
| 9.    | Пример 9  | 55,24                 | 72,12  | D                         |
| 10.   | Пример 10 | 78,16                 | 82,96  | B                         |
| 11.   | Пример 11 | 78,76                 | 83,8   | A                         |
| 12.   | Пример 12 | 85,57                 | 83,01  | A                         |
| 13.   | Пример 13 | 82,69                 | 84,39  | A                         |
| 14.   | Пример 14 | 74,44                 | 83,84  | C                         |
| 15.   | Пример 15 | 72,19                 | 80,64  | C                         |
| 16.   | Пример 16 | 69,91                 | 60,55  | -                         |
| 17.   | Пример 17 | 60,46                 | 74,44  | -                         |
| 18.   | Пример 18 | 32,41                 | 71,16  | -                         |
| 19.   | Пример 19 | 42,16                 | 48,79  | -                         |
| 20.   | Пример 20 | 65,47                 | 78,01  | -                         |
| 21.   | Пример 21 | 37,41                 | 38,32  | -                         |
| 22.   | Пример 22 | 46,68                 | 56,2   | -                         |
| 23.   | Пример 23 | 36,56                 | 68,59  | -                         |
| 24.   | Пример 24 | 61,61                 | 83,62  | -                         |
| 25.   | Пример 25 | 18,89                 | 59,74  | -                         |
| 26.   | Пример 26 | 71,91                 | 79,57  | C                         |
| 27.   | Пример 27 | 78,57                 | 83,46  | A                         |
| 28.   | Пример 28 | 73,7                  | 77,57  | C                         |
| 29.   | Пример 29 | 77,07                 | 79,83  | A                         |
| 30.   | Пример 30 | 81,32                 | 82,48  | A                         |
| 31.   | Пример 31 | 77,74                 | 81,65  | A                         |
| 32.   | Пример 32 | 15,29                 | 65,07  | -                         |
| 33.   | Пример 33 | 27,32                 | 75,76  | -                         |
| 34.   | Пример 34 | 57,91                 | 66,83  | -                         |
| 35.   | Пример 35 | 72,79                 | 73,32  | C                         |
| 36.   | Пример 36 | 2,6                   | 8,3    | -                         |
| 37.   | Пример 37 | 71,1                  | 73,5   | A                         |
| 38.   | Пример 38 | 70,7                  | 74,9   | C                         |
| 39.   | Пример 39 | 65,5                  | 72,8   | -                         |
| 40.   | Пример 40 | 71,4                  | 76,9   | A                         |
| 41.   | Пример 41 | 4,2                   | 48,7   | -                         |
| 42.   | Пример 42 | 51,9                  | 76,1   | -                         |
| 43.   | Пример 43 | 12,21                 | 33,58  | -                         |

|     |           |       |       |   |
|-----|-----------|-------|-------|---|
| 44. | Пример 44 | 76,87 | 84,14 | A |
| 45. | Пример 45 | 81,09 | 80,8  | A |
| 46. | Пример 46 | 69,96 | 77,08 | - |
| 47. | Пример 47 | 82,32 | 82,33 | A |
| 48. | Пример 48 | 79,22 | 84,07 | A |
| 49. | Пример 49 | 83,95 | 88,78 | A |
| 50. | Пример 50 | 83,15 | 82,98 | A |
| 51. | Пример 51 | 73,23 | 81,03 | A |
| 52. | Пример 52 | 78,62 | 84    | A |
| 53. | Пример 53 | 70,49 | 77,01 | A |
| 54. | Пример 54 | 23,1  | 42,4  | - |
| 55. | Пример 55 | 56,5  | 64,6  | - |
| 56. | Пример 56 | 73,44 | 85,81 | C |
| 57. | Пример 57 | 69,4  | 85,2  | - |
| 58. | Пример 58 | 80,3  | 90,7  | C |
| 59. | Пример 59 | 58,65 | 79,73 | - |
| 60. | Пример 60 | 69,57 | 82,97 | C |
| 61. | Пример 61 | 84,15 | 91,38 | B |
| 62. | Пример 62 | 65,6  | 84,79 | - |
| 63. | Пример 63 | 86,85 | 91,23 | B |
| 64. | Пример 64 | 76,23 | 84,93 | C |
| 65. | Пример 65 | 76,06 | 83,2  | C |
| 66. | Пример 66 | 88,41 | 90,15 | A |
| 67. | Пример 67 | 87,89 | 92,37 | A |
| 68. | Пример 68 | 93,52 | 96,9  | A |
| 69. | Пример 69 | 97,05 | 97,09 | A |
| 70. | Пример 70 | 94,1  | 93,75 | A |
| 71. | Пример 71 | 20,49 | 73,7  | - |
| 72. | Пример 72 | 86,9  | 93,39 | A |
| 73. | Пример 73 | 78,51 | 89,22 | C |
| 74. | Пример 74 | 79,25 | 89,87 | B |
| 75. | Пример 75 | 75,7  | 84,25 | B |
| 76. | Пример 76 | 78,06 | 87,5  | C |
| 77. | Пример 77 | 80,49 | 73,7  | A |
| 78. | Пример 78 | 89,59 | 93,87 | A |
| 79. | Пример 79 | 69,54 | 85,85 | C |
| 80. | Пример 80 | 69,47 | 86,27 | C |
| 81. | Пример 81 | 83,18 | 88,3  | C |
| 82. | Пример 82 | 37,88 | 80,06 | - |
| 83. | Пример 83 | 79,67 | 78,18 | B |
| 84. | Пример 84 | 83,77 | 81,93 | B |
| 85. | Пример 85 | 74,77 | 79,6  | C |
| 86. | Пример 86 | 84,51 | 86,05 | B |
| 87. | Пример 87 | 16,28 | 32,43 | - |
| 88. | Пример 88 | 87,37 | 85,55 | A |
| 89. | Пример 89 | 58,75 | 74,57 | - |
| 90. | Пример 90 | 90,71 | 93,86 | A |
| 91. | Пример 91 | 79,34 | 82,61 | A |
| 92. | Пример 92 | 83,54 | 88,04 | B |
| 93. | Пример 93 | 86,56 | 94,07 | C |
| 94. | Пример 94 | 15,85 | 45,59 | - |
| 95. | Пример 95 | 93,66 | 95,43 | A |
| 96. | Пример 96 | 47,68 | 77,2  | - |
| 97. | Пример 97 | 22,5  | 46,22 | - |
| 98. | Пример 98 | 89,55 | 89,01 | A |
| 99. | Пример 99 | 79,16 | 91,88 | B |

(--): не определяли

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из

N-(4-(3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;  
N-(4-(3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;  
N-(4-(3-(4-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-метоксиэтил)фенил)ацетамида;  
N-(4-(3-(3-хлорфенил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

[illegible]

тамида;

(R)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид;

N-(4-(3-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)пиазин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-((4-хлорфенил)(метил)амино)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид;

N-(4-(3-(бензил(метил)амино)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(бензиламино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-((1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

(R)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-((1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

(R)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(метил(1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид;

(S)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-((1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

(S)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(метил(1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид;

(S)-N-(4-(3-((1-(4-хлорфенил)этил)амино)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид:

(S)-N-(4-(3-((1-(3-хлорфенил)этил)амино)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид:

(S)-N-(4-(3-((1-(4-хлорфенил)этил)(метил)амино)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетида;

(S)-N-(4-(3-((1-(2-хлорфенил)этил)амино)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид;

(S)-2-(4-(1,1-дифтопропил)фенил)-N-(4-(3-((1-(4-фтор-2-метилфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетида;

N-(4-(3-(((S)-1-(2-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

(S)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-((1-(2,4-диметилфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетида;

(S)-N-(4-(3-((1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)амино)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетида;

N-(4-(3-((циклогексилметил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(((S)-1-(4-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

Н-(4-(3-(((S)-1-(2-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)-2-фторфенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(((S)-1-(2-хлорфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)-3-фторфенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-(бензилокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(1-фенилэтокси)пирозин-2-ил)фенил)ацетамида:

N-(4-(3-((2-хлор-4-фторбензил)окси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамид:

N-(4-(3-(бензилокси)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

(R)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(1-фенилэтокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

(S)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-3-(1-фенилэтокси)пирозин-2-ил)фенилацетамида;

N-(4-(3-(1-(2-циклопропилфенил)этокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(1-фенилциклопропокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

(R)-N-(4-(3-(1-(2-хлорфенил)этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-((R)-1-(2-хлорфенил)этокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

(S)-N-(4-(3-(1-(2-хлорфенил)этокси)пирозин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;

N-(4-(3-((S)-1-(2-хлорфенил)этокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

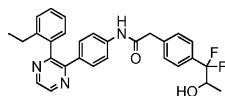
N-(4-(3-(2-хлорфенокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида:

N-(4-(3-((R)-1-(2-хлор-4-метилфенил)этокси)пипразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;

2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;

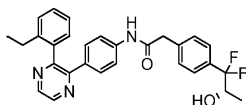
2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)этокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;  
 N-(4-(3-((2-хлорбензил)окси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;  
 2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-(4-метилтиазол-5-ил)этокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;  
 N-(4-(3-(циклогексилметокси)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;  
 N-(4-(3-(3-(бензилокси)азетидин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)ацетамида;  
 2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(((S)-1-(2,4-диметилфенил)этил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;  
 N-(4-(3-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)ацетамида;  
 2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-((2-гидрокси-1-фенилэтил)амино)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида;  
 2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-((R)-1-(2,4-диметилфенил)этокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида или  
 2-(4-(1,1-дифторпропил)фенил)-N-(4-(3-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамида и  
 его фармацевтически приемлемой соли.

## 2. Соединение формулы



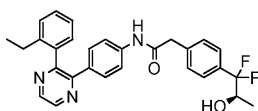
или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

## 3. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

## 4. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, нарушения или синдрома, опосредованного ROR $\gamma$ t, содержащая соединение по любому из пп.1-4 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, отличающаяся тем, что указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой носитель или разбавитель.

7. Способ лечения заболевания, нарушения, синдрома или состояния, опосредованного ROR $\gamma$ t, у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-4.

8. Способ лечения заболевания, нарушения, синдрома или состояния, выбранного из группы, состоящей из ревматоидного артрита, псориаза, атопического дерматита, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), астмы, бронхоспазма, кашля, рассеянного склероза, колита, язвенного колита и воспалительной болезни кишечника, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-4.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что указанное заболевание, нарушение, синдром или состояние представляет собой хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), астму, бронхоспазм или кашель.

10. Способ по п.8, отличающийся тем, что указанное заболевание, нарушение, синдром или состояние представляет собой атопический дерматит или псориаз.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2